

Aus der Universitäts - Frauenklinik der Freien Universität
in der Städtischen Frauenklinik Berlin - Charlottenburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Lax

**Der verstärkte Icterus neonatorum
in Abhängigkeit von der
Mutter- Kind Blutgruppenkonstellation
im ABO- und Rh- System
ohne nachgewiesene Antikörper**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Peter Bergner
aus
Leitmeritz

1972

Aus der Universitäts - Frauenklinik der Freien Universität
in der Städtischen Frauenklinik Berlin - Charlottenburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Lax

**Der verstärkte Icterus neonatorum
in Abhängigkeit von der
Mutter- Kind Blutgruppenkonstellation
im ABO- und Rh- System
ohne nachgewiesene Antikörper**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Peter Bergner
aus
Leitmeritz

Referent: Professor Dr. med. H. Hoffbauer

Koreferent: Priv. Doz. Dr. med. J. Natzschka

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 2. 11. 1972



Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	5
	1. Historisches	6
	2. Pathogenese	10
	3. Pathologie	13
	4. Klinik	15
	5. Differentialdiagnose	17
	6. Therapie	19
II.	Diagnose	26
III.	Fragestellung	31
IV.	Methode	32
V.	Ergebnisse	35
VI.	Zusammenfassung	47
VII.	Literaturnachweise	49
VIII.	Danksagung	54
IX.	Lebenslauf	55



I. Einleitung

Der Serumbilirubinspiegel der Neugeborenen, insbesondere der Frühgeborenen, ist physiologischerweise in der ersten Lebenswoche höher als beim älteren Kinde. Die Konjugation des Bilirubins mit Glucuronsäure durch die Glucuronyltransferase verläuft langsamer als später, infolge Mangels an aktivem Enzym in der Leber. Außerdem wird eine verlangsamte Ausscheidung des glucuronisierten Bilirubins in die Galle, sowie ein vermehrter Bilirubinanfall durch beschleunigten Erythrozytenabbau angenommen.

Dieser sogenannte Icterus neonatorum simplex tritt bei 70 % aller Kinder in den ersten 3 - 5 Lebenstagen auf.

Bei schwereren Fällen spricht man von Icterus gravis. Dieser, sowie die Anaemia neonatorum und der Hydrops fetus universalis, kann auch durch Antigen-Antikörper-Reaktionen zustande kommen, wobei das Antigen in die Reihe der Blutgruppenantigene gehört.

Der Sammelbegriff Erythroblastosis foetalis ist wenig glücklich, da er sich von einem sekundären Phänomen, nämlich der Erythroblastose herleitet.

Von verschiedenen Autoren wurden daher Änderungen vorgeschlagen. So MARTIUS(1): "Foetale Haemolyse", WOLFF(2): "Haemolytische Foetose", PARSONS(3): "Isoimmunization diseases of the newborn", WIENER(4): "Haemolytische Erkrankung" für Hydrops und Neugeborenenanämie und "Erythroblastose" für den Icterus gravis. In den USA spricht man von "Haemolytic disease of the fetus and newborn" oder auch lateinisch von "Morbus haemolyticus neonatorum".

Wenn hier von verstärktem Icterus neonatorum gesprochen wird, handelt es sich um Neugeborene, bei denen klinisch ein verstärkter Ikterus aufgefallen war und deren daraufhin bestimmte Serumbilirubinwerte deutlich über den Kurven für den normalen Ablauf der Hyperbilirubinämie bei Neugeborenen nach HSIA(5) lagen. Abb.: 1

I.1. Historisches

Erste Berichte über hydropische Früchte finden sich schon 1621 bei GUILLEMEAU(6).

BALLANTYNE(7) beschreibt an 60 Hydropsfällen 1892: familiär gehäuftes Auftreten, Vergrößerung der Plazenta und kernhaltige Zellen in der Blutbahn. Er weist auch auf die Ähnlichkeit zur konnatalen Lues hin, von der er jedoch den Hydrops richtig abtrennt.

SCHRIDDE(8) definiert 1910 die "angeborene allgemeine Wassersucht" durch folgende Symptome: Oedem und Schwellung der Plazenta und Nabelschnur; des Unterhautzellgewebes, besonders der Extremitäten und des Kopfes; vermehrte Flüssigkeitsansammlungen in Körperhöhlen; Vergrößerung der Leber und Milz; kleine graurote Herde in den Nieren; mäßige Vergrößerung der mesenterialen Lymphknoten; Hypertrophie des Herzens; Blutbildungsherde in Leber, Milz und Niere; Hämosiderose in der Leber; Überwiegen der Erythro- und Myeloblasten im Blut.

1903 berichtet SCHMORL(9) über 6 aus 120 Ikterusfällen, bei denen an umschriebenen Regionen des Gehirns, besonders dort, wo vermehrt Ganglienzellen vorhanden waren, eine intensive Gelbfärbung aufgetreten war. Er bezeichnete diese Form, im Gegensatz zur diffusen Gelbfärbung des Gehirns, als Kernikterus.

RAUTMANN(10) prägt 1912 den Begriff "Erythroblastose", er faßte die erythroblastotische Wucherung nicht als reparatorisch, sondern als rein pathologisch auf.

Von GIERKE(11) sieht 1921 zuerst einen Zusammenhang zwischen Hydrops congenitus und Icterus gravis und ordnet diesen, der bisher als pathologische Variante des Icterus neonatorum simplex gegolten hatte, dem Komplex der Erythroblastose zu.

DIAMOND, BLACKFAN und BATY(12) schreiben 1932, daß die drei Krankheitsbilder Icterus gravis, Anaemia neonatorum und Hydrops congenitus universalis als verschiedene Manifestationen eines einzigen, noch unbekannten Geschehens aufgefaßt werden können. Abhängig davon, zu welchem Zeitpunkt die Störung ihren Höhepunkt erreicht, treten die verschiedenen Krankheitsbilder auf.

Die Ursachen dieser Störung wurden schließlich durch die

Arbeiten von LANDSTEINER, WIENER und LEVINE aufgeklärt.

LANDSTEINER(13) fand 1900 die Blutgruppen des ABO Systems. 1928 schrieben LANDSTEINER und LEVINE(14) erstmals über die Gruppen M, N und P.

LEVINE und STETSON(15) stellten 1939 die gültige Theorie über die Pathogenese des Morbus haemolyticus neonatorum auf.

Danach erbt die Frucht vom Vater einen Blutfaktor, der im mütterlichen Blut nicht vorhanden ist. Dieses Antigen ruft, wenn es in den mütterlichen Kreislauf gelangt, die Bildung von spezifischen Antikörpern hervor. Wenn diese Antikörper diaplazentar in den kindlichen Kreislauf gelangen, verbinden sie sich mit den Antigenen der Erythrozyten, die im Verlauf dieser Antigen-Antikörper-Reaktion zerstört werden und je nach dem Ausmaß der Zerstörung zu den verschiedenen klinischen Manifestationen führen.

LANDSTEINER und WIENER(16) entdeckten 1940, daß das Serum von mit Rhesusaffenerythrozyten behandelten (sensibilisierten) Kaninchen, die Erythrozyten von ca. 85 % der weißen Bevölkerung agglutiniert. Diese antigene Eigenschaft der Erythrozyten wurde Rhesusfaktor genannt. Er fehlt bei 15 % der Europäer, aber nur bei 5 % der Asiaten. Diese Menschen werden Rhesus negativ genannt (rh oder d).

WIENER(17) fand 1941, daß es nach Übertragung von Rh positivem Blut auf rh negative Personen zur Bildung von Antikörpern kommt, die bei erneuter Übertragung zu hämolytischen Transfusionsreaktionen führen kann.

Nach den Blutgruppen des ABO Systems und dem Rh Faktor (D), wurden noch weitere Antigene und Antikörper gefunden, die für die Transfusionszwischenfälle und den Morbus haemolyticus neonatorum verantwortlich waren.

So die sogenannten Untergruppen des Rh Systems, die Antigene C, E, c, d, e und die Antikörper Anti C, Anti E, Anti c, Anti d, Anti e.

FISCHER und RACE(18) zeigten, daß es drei allelomorphe Genpaare gibt, die an drei benachbarte Stellen (loci) eines Chromosoms gebunden sind. Die drei Stellen eines Chromosoms ergeben mit sechs Genen acht Kombinationsmöglichkeiten (Genkomplexe), wobei die vier Genkomplexe, die den Faktor D enthalten Rh positiv, die

vier Genkomplexe, die den Faktor d enthalten, rh negativ sind. Jeder Mensch hat sechs Gene des Rh Systems, wobei jeweils drei von jedem Elternteil stammen.

Die Nomenklatur der Rh Untergruppen in Amerika geht auf WIENER zurück, sie werden als Gruppen im Rh System bezeichnet, Rh₁, Rh₂, rh', rh'' usw. In England und auch in Deutschland werden sie mit den Buchstaben C, D, E, c, d, e bezeichnet. Dabei entspricht das Antigen D dem klassischen Rh Merkmal. Die Bezeichnung Untergruppen erklärt sich historisch, denn die Gruppen des Rh Systems stehen sich in Wahrheit gleichwertig gegenüber, wenn auch die antigene Fähigkeit sehr verschieden ist. So ist das Antigen D am stärksten, es verursacht allein etwa 90 % der Transfusionszwischenfälle durch Gruppen des Rh Systems. Außer dem ABO- und Rh-System gibt es noch andere Blutgruppenelemente, die, wenn auch selten, zu Unverträglichkeitserscheinungen führen können.

So das System Kell / Cellano	(Anti K und Anti k),
das System Duffy	(Anti Fy ^a und Anti Fy ^b),
das System S / s	(Anti S und Anti s) und
das System Lutheran	(Anti Lu ^a und Anti Lu ^b).

Nach der Klärung der Pathogenese der Rh Erythroblastose erhielt auch die Erforschung der ABO Erythroblastose einen starken Auftrieb, denn viele Erythroblastosen konnten nicht auf eine Rh Antikörperwirkung zurückgeführt werden.

So fand HALBRECHT(19) 1944 unter 10 000 Geburten 9 Kinder mit Rh bedingter Erythroblastose, bei denen die Mortalität 60 % betrug. 60 Kinder dagegen entwickelten einen vorzeitigen, meist ohne Blutbildveränderungen einhergehenden Ikterus, der eine weit bessere Prognose hatte, Icterus praecox.

Bei 57 dieser Kinder (95 %) war nach der ABO Konstellation eine ABO Erythroblastose möglich. Bei einer Vergleichsserie von 2000 gesunden Kindern wiesen nur 530 (26,5 %) eine mit der mütterlichen Blutgruppe unverträgliche Gruppe auf.

WIENER(20) fand 1946 bei den Kindern mit Ikterus in 81 % eine mit der Mutter unverträgliche Blutgruppe.

Der leichtere Verlauf des Icterus praecox wird durch das Vorhandensein von neutralisierenden Blutgruppensubstanzen

erklärt. Die sogenannten "Ausscheider" (secretors) haben diese AB Blutgruppensubstanz in wasserlöslicher Form in ihren Körperflüssigkeiten, besonders im Speichel. In Europa sind 77 % der Bevölkerung Ausscheider. Bei den "Nichtausscheidern" (non secretors) dagegen, liegen solche Substanzen nur in alkohollöslicher Form im Gewebe und in den Blutzellen vor. Die Sekretoreigenschaften sind dominant vererbbar, SCHIFF(21). Der Meinung, daß Ausscheider mit größerer Wahrscheinlichkeit von einer Erythroblastose verschont bleiben als Nichtausscheider, widersprechen allerdings verschiedene Autoren, GRUMBACH und GASSER(22).

WITEBSKY(23) konnte 1948, nach Entfernung der kompletten α - und β -Agglutinine, die wegen ihrer Größe die Plazentarschranke nicht passieren können und daher für die Erkrankung des Kindes kaum eine Rolle spielen, aus dem mütterlichen Serum, mit Hilfe der A und B Substanzen, die inkompletten α - und β -Immunantikörper nachweisen.

Nach der Wiederentdeckung des schon 1908 von MORESCHI(24) beschriebenen Antiglobulintests durch COOMBS(25) im Jahre 1945 gelang es auch, die inkompletten mütterlichen Antikörper an den kindlichen Erythrozyten nachzuweisen.

FISCHER(26) entwickelte 1960 den sogenannten Coagglutinations-Coombs-Test, mit dem sich auch an Erythrozyten mit schwachen Rezeptoren Antikörper nachweisen lassen.

I.2. Pathogenese

Die Pathogenese des Morbus haemolyticus neonatorum stellt sich wie folgt dar:

Das Kind hat vom Vater einen Blutfaktor geerbt, der im mütterlichen Blut nicht vorhanden ist (Rh Faktor, oder A oder B Agglutininogen, oder andere Blutfaktoren).

Dabei ist zu bemerken, daß bei einem dominanten Erbgang Menschen mit dem Phaenotypus Rh, dem Genotypus Rh/Rh, oder aber dem Genotypus Rh/rh angehören können, das heißt, sie können homozygot oder heterozygot sein. Die Ursache dafür ist, daß die Gene auf den Chromosomen paarig angelegt sind. Als Phaenotyp erscheint bei heterozygoten Menschen jeweils das dominant vererbbare Merkmal. Die Menschen, die phaenotypisch als rh erscheinen müssen demnach homozygot rh/rh sein, denn Rh ist dominant. Da die Frucht jeweils ein Merkmal vom Vater und ein Merkmal von der Mutter erbt und da nach dem Gesetz von der freien Kombination der Gene alle Konstellationen möglich sind, kann es bei einem heterozygoten Rh Mann und einer rh Frau nach dem ersten Mendelschen Gesetz in 50 % der Fälle rh und damit gesunde Kinder geben. Allerdings kommt man auf die Zahl von 50 % nur bei der Betrachtung zahlreicher Fälle. In einer einzelnen Familie können durchaus alle Kinder Rh sein, auch wenn der Vater heterozygot ist. Ist der Vater dagegen homozygot, also Rh/Rh, so müssen alle Kinder Rh sein, denn ein Erbmerkmal stammt immer vom Vater, der in diesem Falle zwei Rh Gene besitzt. Die Kinder bekommen also immer ein Rh und werden, da Rh gegenüber rh dominant ist, phaenotypisch Rh. Genotypisch sind die Kinder von Rh Männern und rh Frauen immer heterozygot Rh oder homozygot rh. Diese Grundtatsachen aus der Vererbungslehre sind zu bedenken, wenn man eine Prognose stellen will.

Dieser Blutfaktor wirkt als Antigen und induziert, wenn er in den Kreislauf der Mutter gelangt, die Bildung von Antikörpern.

Die Zufuhr von Rh Antigen führt aber nicht bei allen rh negativen Personen zur sofortigen Antikörperbildung. Bei 10 % aller Schwangerschaften etwa liegt eine Rh unverträgliche Konstellation vor, dennoch kommt es nur in 3 - 4 ‰ zum Morbus haemolyticus neonatorum.

Die Gründe dafür sind folgende:

Nur in seltenen Fällen gelangen kindliche Erythrozyten durch einen Plazentardeфекt in den mütterlichen Kreislauf.

BICKENBACH(27) schreibt allerdings, daß die Plazenta für korpuskuläre Elemente des kindlichen Blutes nicht so undurchlässig ist, wie man angenommen hatte. Er beschreibt Einrisse der Zottengefäße von denen er glaubt, daß es sich nicht um Kunstprodukte handelt.

Dem wird jedoch von HÖRMANN(28) widersprochen, der schreibt, daß es sich bei den in den intervillösen Räumen gefundenen Erythroblasten um künstliche Verschleppungen bei der Materialverarbeitung handelt.

Nach MARTIUS(1) wird bei heterospezifischer Schwangerschaft die erste Antikörperbildung bei der Mutter durch Blutaustritte aus der fetalen Blutbahn per rhexin unter der ersten Geburt ausgelöst. Nämlich durch Zotteneinrisse, die bei der Ablösung der Plazenta entstehen. Die intravasale Antigen-Antikörper-Reaktion führt während der folgenden Schwangerschaften zu einer vermehrten Durchlässigkeit der Plazenta, so daß jetzt bereits während der Schwangerschaft, per diapidesin, geringe Mengen kindlicher Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf gelangen, hier die Sensibilisierung verstärken und zu einer Schädigung der Frucht führen.

Damit ist allerdings die Frage noch offen, warum es bei einigen Frauen, trotz fehlender Blutinjektion oder Bluttransfusion in der Anamnese, bereits in der ersten Schwangerschaft zur Schädigung des Kindes kommt.

Dies wird mit fetomaternalen Mikrotransfusionen in der frühen Schwangerschaft erklärt.

Der zweite, wohl wichtigere Grund liegt darin, daß die Sensibilisierungsbereitschaft der Patientinnen verschieden ist.

Außerdem ist die Stärke des Antigens von Bedeutung.

Die im mütterlichen Blut gebildeten Antikörper gehen durch die Plazentarschranke auf das Kind über.

Dabei sollen die kompletten α - und β -Agglutinine von der intakten Plazenta wie von einer semipermeablen Membran, infolge ihrer Größe, zurückgehalten werden, während die inkompletten α - und β -Immunkörper frei passieren können. Mit der Immunelektrophorese kann man die Antikörper, die ja Globuline sind, differenzieren. Bei den plazentagängigen Antikörpern handelt es sich um die Immunglobulinfraktion G (Ig G Antikörper).

Im kindlichen Blut erfolgt die Bindung der Antikörper an das Antigen, d. h. die Antigen-Antikörper-Reaktion, die schließlich zur Zerstörung der Erythrozyten, zur Hämolyse führt. Die Hämolyse ist die Ursache der pathologischen Erscheinungen beim Morbus haemolyticus neonatorum.

I.3. Pathologie

Bei den Kindern mit Rh bedingter hämolytischer Erkrankung handelt es sich in weniger als 10 % der Fälle um Erstgeborene, bei den Kindern mit ABO bedingter hämolytischer Erkrankung dagegen handelt es sich in rund 50 % der Fälle um Erstgeborene. Bei der Rh bedingten hämolytischen Erkrankung treten die klinischen Erscheinungen wie Anämie, Ikterus, Neigung zum Kernikterus, Hydrops und Hepatosplenomegalie, im allgemeinen früher auf und sind stärker ausgeprägt WÖLLNER und PLÜCKTHUN(29). Die pathologischen Erscheinungen werden im wesentlichen als Folge der primären Hämolyse aufgefaßt.

Leber

Die Leber ist meist vergrößert, das Gewicht ist bis auf 200 - 250 g erhöht. Histologisch sind die ausgedehnten Blutbildungs-herde charakteristisch. Sie sind im Gegensatz zu den Blut-bildungsherden beim normalen Kind schärfer begrenzt und enthalten vorwiegend unreife Zellen einer einzigen Entwicklungsstufe. Die Lebervergrößerung kommt daneben auch durch die Schwellung der Leberzellen selbst, die eine Verfettung aufweisen und der von Kupfferschen Sternzellen zustande. Meist liegt eine Hämosiderose vor, besonders, wenn die Kinder nach der Geburt einige Zeit gelebt haben. Gelegentlich findet sich auch eine Vermehrung des interlobulären Bindegewebes. Überleben die Kinder, kann es, wahrscheinlich durch die eingedickte Galle, zu einem Leberschaden kommen, der später zur Leberzirrhose führt.

Es wird dabei angenommen, daß die vermehrt produzierte Galle die kleinen Gallengänge verstopft "Inspissated Bile Syndrome".

Milz

Die Milzvergrößerung, meist über 15 g, bei hydropischen Totgeburten 40 - 50 g und mehr, die durch die Ausweitung der Pulpa bedingt ist, tritt noch regelmäßiger auf, als die Lebervergrößerung. Histologisch findet sich stets eine Vermehrung der Blutbildungsherde. Bei ausgeprägten Fällen steht eine Atrophie des lymphatischen Gewebes im Vordergrund.

Lunge

Die Lungen enthalten zahlreiche jugendliche Erythroblasten

in den Kapillaren, die nach POTTER(30) als sicheres pathognomonisches Zeichen zu werten sind.

Gehirn

Das Gehirn kann einen Kernikterus aufweisen, der aber selten bei Totgeburten auftritt. Es kommt dabei zu einer intensiven herdförmigen Pigmentierung der Kernregionen. Die Pigmentierung ist oft nicht symmetrisch, zum Teil auch nicht scharf begrenzt, so daß auch die Umgebung der Kerne mit Gallenfarbstoff imbibiert ist. Seltener finden sich Verfärbungen in der Medulla oblongata, gelegentlich auch in der grauen Substanz des Cortex. Außerdem kommt es zu einer Degeneration der Ganglienzellen. Das freie Bilirubin, besonders das nicht an Albumin gebundene und damit entgiftete, dringt leichter in das Nervensystem ein als das glucuroniierte Bilirubin. Wegen der Unreife der Leber sind daher besonders Frühgeburten gefährdet, bei ihnen kann schon eine indirekte Bilirubinämie von rund 16 mg % zum Kernikterus führen.

Nieren

Die Nieren enthalten häufig Blutbildungsherde, besonders an der Grenze zwischen Mark und Rinde. Bei starkem Ikterus enthalten die Tubulusepithelien Gallenpigment und Eisenpigment.

Herz

Das Herz weist in einigen Fällen eine Hypertrophie beider Ventrikel auf.

Knochenmark

Das Knochenmark ist in der Mehrzahl der Fälle hyperplastisch.

Plazenta

Die Plazenta ist meist vergrößert, verdickt, oedematös und ähnelt den Lues-Plazenten.

Blutbild

Das Blutbild zeigt meist eine Erythroblastose von 10 000 - 40 000 infolge der stark erhöhten extramedullären Hämatopoese. Gleichzeitig sind oft auch die Leukozyten, besonders die Jugendformen vermehrt.

Die Erythroblastose kommt aber auch bei foetomaternaler Transfusion vor und muß nicht durch verstärkte Hämolyse bedingt sein.

I.4. Klinik

Man kann drei Schweregrade des Morbus haemolyticus neonatorum unterscheiden, in Abhängigkeit vom Grad der Sensibilisierung der Mutter.

1. Die Anaemia neonatorum,

die durch die Hämolyse der kindlichen Erythrozyten entsteht. Sie kann schon bei der Geburt bestehen, tritt aber, häufiger, erst nach Tagen oder Wochen auf. Die zunächst hämolytische Anämie, mit Überfunktion des Knochenmarks und damit Reticulozytose und Erythroblastose, kann sich später, nach Abnahme der Hyperregeneration des Marks, zur hyporegeneratorischen Anämie entwickeln. Die Prognose ist gut.

2. Icterus gravis neonatorum

Durch die Hämolyse kommt es außerdem zum Freiwerden von Hämoglobin, das, in Bilirubin umgewandelt, den Ikterus hervorruft. Der Ikterus kann schon bei der Geburt vorhanden sein, meist aber kommen die Kinder lebensfrisch zur Welt, weil das Bilirubin durch die Plazenta in den mütterlichen Kreislauf übergehen kann.

Beim Vergleich der Zahlen für den vor der Geburt gebildeten Gallenfarbstoff und den Bilirubingehalt des Mekoniums zeigt sich, daß der Gallenfarbstoff praenatal über die Plazenta ausgeschieden werden muß.

Versuche, im Plazentargewebe eine Glucuronyltransferase nachzuweisen, sind negativ verlaufen DUTTON(31).

SCHMID, BUCKINGHAM und MENDILLA(32) konnten am Meerschweinchen nachweisen, daß wohl freies Bilirubin, nicht aber Bilirubin-glucuronid die Plazentarschranke passiert.

Bei Ikterus der Mutter, ist das Bilirubin im Nabelschnurblut des Kindes nicht entsprechend erhöht, somit scheint der Bilirubindurchtritt in der Plazenta hauptsächlich in Richtung Fetus-Mutter zu erfolgen.

Das Fruchtwasser, die Plazenta und die Nabelschnur sind oft schon gallig verfärbt.

Nach der Geburt kann der Serumbilirubinspiegel rasch ansteigen und die Geschwindigkeit dieses Anstieges ist ein Gradmesser für

die Prognose und für die Indikation zum Blutaustausch.

Abb.: 2

Der Ikterus bezieht Schleimhäute und Skleren ein und hat eine bronzene Tönung. Leber und Milz sind vergrößert, der Allgemeinzustand verschlechtert sich. Der Stuhl ist meist kräftig gefärbt, kann aber auch hell, fast acholisch sein, was differentialdiagnostisch wichtig ist. Haemorrhagische Erscheinungen deuten auf eine schlechte Prognose.

Der Icterus gravis hat unbehandelt eine hohe Letalität, sie liegt bei 80 %. Zum Tode führen Anämie, intraalveoläre Lungenblutungen, oder der Kernikterus mit cerebralen Symptomen wie Rigidität, Opisthotonus, Apnoeanfälle und Coma.

Wenn die Kinder überleben, kann es durch den Kernikterus zu Dauerschäden des extrapyramidalen Systems und zu Taubheit kommen.

Ein wichtiges Frühsymptom der Dauerschädigung ist das Persistieren des Phänomens der untergehenden Sonne.

Das Überschreiten der Blut-Liquor-Schranke und damit die Ausbildung eines Kernikterus, ist außer von der Höhe des Serum-bilirubinspiegels noch abhängig vom Reifegrad des Neugeborenen und von der Art der Unverträglichkeit. Bei Rh bedingter Unverträglichkeit oder unreifen Neugeborenen kann schon ein geringerer Bilirubinspiegel als bei ABO bedingter Unverträglichkeit, bzw. reifen Neugeborenen zum Kernikterus führen.

3. Hydrops congenitus

Wenn die Schädigung bereits intrauterin intensiv ist, kommt es zum Abort oder es wird ein macerierter Foetus geboren. Das Kind kann aber auch einige Stunden überleben.

Infolge der Permeabilitätsstörung der Kapillaren kommt es zur Oedembildung und Ergüssen in den serösen Höhlen. Die Kinder sind zum Teil stark verunstaltet und weisen eine schwere Anämie, sowie eine hochgradige Erythroblastose auf.

I.5. Differentialdiagnose

A. Differentialdiagnostisch kommen für den Icterus neonatorum gravis in Frage:

1. Gesteigerte Hämolyse infolge Blutgruppeninkompatibilität, sowie andere Formen hämolytischer Anämie z. B. kongenitale Sphärozytose, Sichelzellanämie, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel und bei Infektionen. Die Sichelzellanämie kommt bei der Negerbevölkerung in den USA in 7 - 9 %, in Afrika sogar bis zu 45 % vor. Der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, der besonders bei Neugeborenen, durch gesteigerten Erythrozytenzerfall, zu einem schweren, gefährlichen Ikterus führt, kommt in Afrika bei bis zu 25 % der Bevölkerung vor und ist somit differentialdiagnostisch von besonderer Wichtigkeit. (Zahlen nach NAUCK(33)).

Wie unterschiedlich die Situation bei verschiedenen ethnischen Gruppen ist, zeigt eine Studie von BROWN(34) aus dem Jahre 1968 über 69 Neugeborene mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel aus Singapur. Dabei waren in 10 % der Fälle wegen Hyperbilirubinämie Austauschtransfusionen nötig gewesen, in zwei Fällen war Kernikterus aufgetreten. Demgegenüber trat eine Hyperbilirubinämie bei den normalen Neugeborenen in weniger als 0,3 % auf.

2. Verzögerung der Konjugation bei Leberschaden durch Infektionen, Anoxie, Hypothermie, niedrigen pH-Wert des Blutes.
3. Mangel an Glucuronyltransferase z. B. bei Frühgeborenen und bei Crigler-Najjar-Krankheit.
4. Durch Medikamente wie Synkavit, Chininderivate oder Sulfapräparate kann die Hämolyse gefördert, die Bilirubinkonjugation gehemmt und das Serumalbumin beansprucht werden, so daß es nicht mehr für die Bilirubinbindung zur Verfügung steht.

5. Ähnlich wirken viele Infektionen wie Lues und die Cytomegalia infantum.
 6. Störung der Ausscheidung des konjugierten Bilirubins, z. B. bei Gallengangsatresie, wobei sich allerdings der Ikterus meist allmählich entwickelt und stetig zunimmt und Syndrom der konzentrierten Galle, "Inspissated Bile Syndrome". (Zusammenstellung ergänzt nach JONXIS(35)
Für die Differentialdiagnose des Ikterus mit Verschlußsymptomatik wird von LÜDERS(36) der ^{125}J -Bengalrot-Test empfohlen, denn die Prognose bei Operationen nach dem zweiten Lebensmonat ist schlecht und Leberfunktionsproben, sowie die Leberbiopsie, lassen meist im Stich. Der Farbstoff wird normalerweise durch die Galle ausgeschieden, bei Verschluß der Gallengänge aber durch die Nieren. Ein kompletter Gallengangsverschluß liegt vor, wenn in den ersten fünf Tagen weniger als 5 % des gegebenen Bengalrots im Stuhl erscheinen. Die Strahlenbelastung bei Verwendung von 0,5 μCi ^{125}J -Bengalrot, der üblichen Dosis, entspricht 1/50 der Belastung einer einminütigen Abdominaldurchleuchtung.
- B. Differentialdiagnostisch sind bei der Anaemia neonatorum in Erwägung zu ziehen:
1. Blutungsanämien z. B. bei Placenta praevia, vorzeitiger Lösung der Plazenta, oder bei Blutungen aus Vasa aberrantia und bei fetomaternalen Makrotransfusionen.
 2. Symptomatische Anämien bei Infektionen.
 3. Hämolytische Innenkörperanämie der Frühgeborenen.
- C. Differentialdiagnostisch ist bei Hydrops und unklaren Totgeburten neben dem Morbus haemolyticus neonatorum zu denken an:
1. Lues.
 2. Innere Mißbildungen, besonders des Herzens oder der großen Gefäße.
 3. Toxoplasmose.

I.6. Therapie

Schon bei Verdacht auf Morbus haemolyticus neonatorum sollte man die Nabelschnur unmittelbar nach der Geburt unterbinden, um den Zustrom des Plazentarblutes zu verhindern, das reichlich Antikörper enthält.

Die Methode der Wahl beim Icterus gravis ist die Austauschtransfusion, die rechtzeitig erfolgen muß.

Neben dem erhöhten Bilirubinspiegel ist dabei auch die Zeit zu berücksichtigen, für welche dieser besteht. Dieser Zusammenhang geht aus dem Diagramm von POLÁČEK(37) hervor. Abb.:2

Der Austausch kann nach WIENER und WEXLER(38) durch eine periphere Vene, z. B. am Innenknöchel (Zufuhr) und die Arteria radialis (Entnahme) erfolgen, oder nach DIAMOND(39) durch die Vena umbilicalis (Zufuhr und Entnahme).

Die letztere Methode ist technisch einfacher und die Gefahr der Luftembolie oder der Infektion ist bei entsprechender Aufmerksamkeit relativ gering, so daß sie allgemein angewendet wird. Nach WASSERMANN(40), der vergleichende Untersuchungen mit durch radioaktives Phosphor markierten Erythrozyten anstellte, ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Methoden in Bezug auf die Effektivität.

Beim Austausch nach DIAMOND wird ein Katheter durch die Nabelvene bis in die Vena cava eingeführt. Durch diesen Katheter wird dann abwechselnd kindliches Blut entzogen und Spenderblut zugeführt, bis die gewünschte Menge ausgetauscht ist. Ein vollständiger Blutaustausch ist durch die Austauschtransfusion nicht zu erreichen, da sich die Kurve der Menge des ausgetauschten Blutes im Sinne einer Exponentialfunktion erst nach unendlich langer Zeit der 100 %-Linie nähert. In der Praxis genügt es aber, wenn das Spenderblut etwa das zwei- bis dreifache des Gesamtblutvolumens des Neugeborenen ausmacht. Im Kreislauf des Kindes befinden sich dann 86,5 % bzw. 95 % Spenderblut.

Auch beim gesunden Neugeborenen gehen innerhalb der ersten 10 Lebenstage rund 15 - 25 % der gesamten Erythrozyten zugrunde. Man könnte sich also, wenn man die Hämolysegefahr in den Mittelpunkt stellt, mit der Forderung zufrieden geben, die Zahl der

hämolysebereiten kindlichen Erythrozyten unter 25 % des Ausgangswertes zu senken. Setzt man den Austausch fort, bis der kindliche Erythrozytenrest nur noch 10 % beträgt, so ist der Sicherheitsfaktor, im Hinblick auf den hämolysierbaren Erythrozytenrest groß genug, um eine ausreichende Elimination des noch anfallenden Bilirubins, trotz relativer Unreife der Leberfunktion, zu gewährleisten.

Die zirkulierende Blutmenge wird allgemein beim Neugeborenen mit 1/10 des Geburtsgewichtes angenommen.

Nach einer internationalen Rundfrage über Indikation und technische Details der Austauschtransfusionen, 1967, wurde in der Regel rh negatives Citrat-Blut der Blutgruppe des Kindes verwendet. Wegen der Tetaniegefahr Calciumzusatz. Zugeführte Blutmenge 170 - 200 ml/kg Körpergewicht, mit einer Geschwindigkeit von 100 - 105 ml Blut/kg/Std. Während der Austauschtransfusion Überwachung von Puls, Atmung und EKG. Vor dem Austausch Gabe von Humanalbumin, während und nach dem Austausch Antibiotica und Corticoide. STUR(41).

Das Humanalbumin hat die Eigenschaft, im Blutkreislauf Bilirubin zu binden. Man gibt daher, 30 Minuten vor der Austauschtransfusion, 1 g Humanalbumin pro kg Körpergewicht, um den Austauscheffekt zu erhöhen GROSS(42). Die Erfolge dieser Methode sind allerdings noch umstritten.

In den letzten Jahren wird statt Citrat-Blut heparinisiertes Blut verwendet. Das Heparin-Blut hat den Vorteil gegenüber Citrat-Blut, daß es weder eine Ionenverschiebung, noch eine Azidose bewirkt. Es ist daher, besonders bei schwerkranken Neugeborenen, besser, Heparin-Blut zu verwenden. STUR(43).

Im Kaiserin Auguste-Victoria-Haus, Berlin-Charlottenburg, wohin die Kinder aus der Universitäts-Frauenklinik Berlin-Charlottenburg zur Blutaustauschtransfusion verlegt werden, wird im allgemeinen der Austausch mit einer Menge heparinisierten Blutes vorgenommen, die der zwei- bis dreifachen Menge des Gesamtblutvolumens des Neugeborenen entspricht.

Von Bedeutung ist auch das Verhältnis von Hämatokrit des Spenderblutes zum Hämatokritwert des Empfängers. Bei höherer Erythrozytenzahl im Spenderblut, werden bei gleicher Blutmenge, prozentual mehr Erythrozyten ersetzt. Man kann also den Austausch

effektiver gestalten, wenn man die Erythrozytenzahl im Spenderblut durch Entfernen einer gewissen Plasmamenge erhöht WASSER-MANN(44).

Bei Unverträglichkeit im Rh System verwendet man gruppen-gleiches rh negatives Blut.

Bei Unverträglichkeit im ABO System verwendet man bei einer Anti-A-Erythroblastose A₂-Blut und bei einer Anti-B-Erythroblastose O-Blut ohne β -Lysine FISCHER(26).

SCHELLONG(45) dagegen, benutzt in beiden Fällen O-Blut, das bei der Anti-A-Erythroblastose α -lysinfrei sein muß. Nach FISCHER sind die Erfolge beider Methoden gleich gut. Bei der Verwendung von A₂-Blut erübrigt sich eine Bestimmung der α -Lysine.

Durch die Austauschtransfusion konnte die Prognose des Icterus gravis erheblich gebessert werden.

Weitere Maßnahmen:

Die Bilirubinbindungsfähigkeit des Plasmaalbumins, die für die Hirnschädigung wichtiger ist, als die absolute Konzentration des Bilirubins, sollte nicht durch die Absättigung des Albumins durch Medikamente (Synkavit, Chininderivate, Sulfapräparate) beeinträchtigt werden.

Mit Phenolsulfonphthalein kann man die Reservebindungsfähigkeit des Plasmaalbumins bestimmen.

Bei leichterem Hyperbilirubinämie, besonders bei Frühgeborenen, kann man die Phototherapie einsetzen.

Die Wirkung von Licht auf den Serumbilirubinspiegel des Neugeborenen ist seit 1958 bekannt CREMER(46).

LUCEY(47) beschreibt 1968 seine Ergebnisse mit der Phototherapie an 111 unreifen Neugeborenen von denen 53 behandelt wurden, und 58 als Kontrollgruppe dienten. Die Kinder wurden im Alter von 12 - 144 Stunden künstlich erzeugtem Blaulicht ausgesetzt. Es wurden Gewicht und Flüssigkeitszufuhr kontrolliert, sowie laufende Bilirubinkontrollen durchgeführt. LUCEY schreibt, daß die Phototherapie bisher noch nicht allgemein üblich war, weil man Zweifel an der Effektivität hatte und die Frage der Toxizität

der photochemisch entstandenen Abbauprodukte des Bilirubins noch nicht geklärt war. Ständige Bestrahlung von Gunn-Ratten mit Licht, über zwanzig Tage, führte zum deutlichen Bilirubinabfall, ohne daß negative Effekte registriert wurden. Andere Autoren fanden allerdings, neben dem Bilirubinabfall, erhöhte Sterblichkeit und verzögertes Wachstum der Gunn-Ratten bei Bestrahlung mit Blaulicht HELLER, BALLOWITZ und NATZSCHKA(48).

LUCEY kann durch seine Versuche die Effektivität bestätigen und empfiehlt, auch an anderem Orte LUCEY(49), die breite Anwendung der Phototherapie, weil durch Beschreiten dieses zusätzlichen Weges zur Bilirubineliminierung, schon die Entstehung einer Hyperbilirubinämie stärkeren Grades bei Frühgeborenen verhindert werden und damit die Zahl der nötigen Austauschtransfusionen verringert werden könne.

Als Wirkungsweise der Phototherapie nimmt man an, daß die bei der Photooxydation entstehenden Abbauprodukte des Bilirubins, infolge ihrer besseren Wasserlöslichkeit und Polarität, schneller in Galle und Urin erscheinen OSTROW(50).

Über gute Erfolge mit der Phototherapie berichten auch OBES-POLLERI(51), sowie COLIN und Mitarbeiter(52).

1969 berichten GIUNTA und RATH(53) über ihre Erfolge mit weißen Kaltlicht-Fluoreszenzlampen von 75 Watt und einer Wellenlänge von 3800 - 7500 Å. Im Jahre 1971 berichten die gleichen Autoren (54) über ihre einjährigen Erfahrungen mit der Phototherapie. Sie empfehlen, alle Frühgeborenen von Geburt an mit Lampen von 90 Footcandles zu behandeln und bei Anstieg des indirekten Bilirubins auf über 10 mg %, auf "Tageslicht"-Beleuchtung mit Lampen von 500 Footcandles überzugehen.

Bei den so behandelten Kindern fanden sie nur in 3,1 % einen weiteren Anstieg des Bilirubins auf über 12 mg %. In einer Vergleichsgruppe, die ausschließlich mit Lampen von 90 Footcandles über sechs Tage behandelt wurde, dagegen in 27,5 %. Mit dieser Verfahrensweise können sie über 80 % der Frühgeborenen eine unnötig starke Bestrahlung ersparen.

(Dabei entsprechen 90 Footcandles einer Beleuchtungsstärke von 969,40 Lux; 500 Footcandles entsprechen 5380 Lux (1 ft-c = 10,76 lx).

Eine vorzeitige Entbindung, um den Foetus vor der Antikörperwirkung der letzten Schwangerschaftswochen zu schützen, sollte nur bei strenger Indikation vorgenommen werden, z. B. wenn der Vater homozygot Rh ist und die Mutter bereits eine Totgeburt hatte, oder einen sehr hohen Antikörpertiter aufweist, weil die Unreife der Leber des Frühgeborenen den Ikterus noch verstärken kann.

WIENER und WEXLER(38) gaben an, daß nur leicht sensibilisierte Mütter zum errechneten Termin, mäßig sensibilisierte zwei Wochen und stark sensibilisierte vier Wochen vor dem Termin entbunden werden sollten. Allerdings hatten die nach Schnittentbindung gestorbenen Kinder mit 46 % den höchsten Anteil an der Gesamtsterblichkeit, so daß viele Autoren auch bei stärkster Rh Sensibilisierung nur mit Vorsicht zur Schnittentbindung raten BALLOWITZ(55).

Die Indikation zur vorzeitigen Entbindung kann auch durch die Bestimmung der Gelbfärbung des Fruchtwassers nach Schätzung, oder heute genauer, nach photospektrometrischer Bestimmung des Bilirubingehaltes des abpunktierten Fruchtwassers gestellt werden.

Nach BEVIS(56) kommt es außerdem im Fruchtwasser zu einer Vermehrung des Nicht-Hämatin-Eisens und Koproporphyrins, sowie zu einer Verminderung des Urobilinogens.

Um bereits vor der Geburt entsprechendes Blut für eine etwaige Austauschtransfusion bereithalten zu können, kann man nach HOFFBAUER(57) die ABO Blutgruppe des Kindes aus dem abpunktierten Fruchtwasser bestimmen, dabei kann man gleichzeitig aus dem Grad der Gelbfärbung des Fruchtwassers auf den Bilirubingehalt und damit auf den Zustand des Foeten schließen. Bei dieser Methode wird in den letzten Schwangerschaftswochen Fruchtwasser durch Punktion der Bauchdecken gewonnen, oder, bei genügend entwickelten Kindern, der hohe Blasenstich nach DREWE-SMYTHE(58) ausgeführt und die Geburt in Gang gebracht. Aus 145 untersuchten Fruchtwässern konnte so in 94,5 % die richtige Blutgruppe bestimmt werden. Bei den falschen Bestimmungen hatte es sich um Nichtausscheider gehandelt.

Die Bestimmung des Rh Faktors aus dem Fruchtwasser ist bisher noch nicht gelungen, da er ausschließlich gewebs- und

zellgebunden und nicht wasserlöslich ist.

Bei schweren Fällen kann eine intrauterine Bluttransfusion durchgeführt werden, die allerdings nicht ohne Gefahr ist. Nach BOWMAN(59) liegt die Mortalität bei 5 %, wenn die intrauterine Bluttransfusion von einem erfahrenen Team ausgeführt wird. Die günstigste Zeit dafür liegt zwischen der 28. bis 32. Schwangerschaftswoche. Mit der intrauterinen Bluttransfusion kann die perinatale Erythroblastosemortalität um bis zu 50 % gesenkt werden LUCEY(60). Dabei werden nach Aspiration von Fruchtwasser und spektrophotometrischer Feststellung des Grades der Hämolyse beim Foeten, unter Röntgenkontrolle bis zu 150 ml Erythrozytenkonzentrat von rh negativem Blut der Gruppe O in die Peritonealhöhle des Foeten injiziert. Die Peritonealhöhle des Foeten wird markiert, indem man Kontrastmittel in die Fruchtblase einbringt. Das Kontrastmittel wird vom Foeten oral aufgenommen und gelangt so in den Darm, der sich dann röntgenologisch darstellen läßt. Die Resorption des zugeführten Erythrozytenkonzentrats erfolgt durch das Peritoneum des Foeten, dessen Permeabilität gesteigert ist.

Schon in der Schwangerenberatung sollte die Blutgruppen-, Rhesusfaktor- und Antikörperbestimmung vorgenommen werden und zwar vor dem fünften Schwangerschaftsmonat, weil aus dem Zeitpunkt des Auftretens und dem Verhalten des Antikörpertiters, Schlüsse auf die Prognose gezogen werden können.

Andere Methoden, wie die Infusion mit dem niedermolekularen Kollidon, dem Periston-N, BERGHÖFER(61), während der Schwangerschaft, um die mütterlichen Antikörper auszuschwemmen, waren nicht erfolgreich. MARTIUS(62) konnte weder Titerensenkungen erzielen, noch die Entstehung eines hydropischen Kindes verhindern.

Jedoch berichteten MARTIUS(63) und auch BALLOWITZ(64), über günstige Ergebnisse mit Periston-N, wenn es zusätzlich zur Austauschtransfusion gegeben wurde. Als Wirkungsmechanismus des Periston-N wurde eine Bindung und damit Entgiftung der bei der Antigen-Antikörper-Reaktion entstehenden

proteolytischen Abbauprodukte angenommen. Man ist heute jedoch von der Wirksamkeit dieser Methode nicht mehr überzeugt.

Medikamente wie Phenobarbital (Luminal) und in geringerem Maße Nicotinsäurediäthylamid (Coramin) können zur Senkung des Spiegels des unkonjugierten Bilirubins bei congenitaler, nichthämolytischer Hyperbilirubinämie verwendet werden ERTEL(65). Die Wirkung beruht auf einer Enzyminduktion, setzt also voraus, daß Glucuronyltransferase vorhanden ist. Bei Gunn-Ratten, die dieses Enzym nicht besitzen, zeigen die Medikamente keine Wirkung. Auch LA CAUZA und Mitarbeiter(66) fanden bei Gabe von Coramin, 40-65 mg/kg Körpergewicht/Tag, an Neugeborene, eine Senkung des Bilirubinspiegels.

II. Diagnose

Die Rhesusinkompatibilität wird durch den Antikörperrnachweis im mütterlichen Serum, den positiven direkten Coombstest und die kindliche Hyperbilirubinämie diagnostiziert.

Bei der ABO Inkompatibilität ist die Diagnose schwieriger, weil der Nachweis irregulärer Antikörper im mütterlichen Serum aufwendiger und der Coombstest nur selten positiv ist. Für die Diagnose sprechen, ein frühzeitiger starker Ikterus, die Zugehörigkeit der Mutter zur Blutgruppe O und des Kindes zur Gruppe A oder B, sowie Sphärocytose und herabgesetzte osmotische Resistenz.

Antikörperrnachweis

Zum Nachweis der Antikörper im mütterlichen Blut stellt man eine Verdünnungsreihe aus Blutserum der Mutter her und läßt dies auf die entsprechenden inkompatiblen Blutkörperchen in einer isotonen Salzlösung oder in einem Albuminmedium einwirken. So kann man zwei Typen von Antikörpern unterscheiden.

Im Salzwassermedium findet man die Agglutinine, die eine sofortige Agglutination und intravasale Hämolyse der Erythrozyten bewirken (Agglutinationsreaktion).

Im Albuminmedium dagegen findet man die sogenannten inkompletten oder blockierenden Antikörper, die eine Sensibilisierung der Erythrozyten und damit einen beschleunigten Abbau im Reticuloendothelialen System bewirken (Konglutinationsreaktion).

Letztere sind klinisch wichtiger, weil sie infolge ihrer geringeren Größe leicht die Plazentarschranke passieren können.

Der Nachweis von Antikörpern gegen den Rh Faktor ist immer das Ergebnis einer parenteralen Sensibilisierung, durch Schwangerschaft oder unverträgliche Bluttransfusion. Natürliche Rh Antikörper gibt es praktisch nicht.

Im ABO System dagegen, stellt das Vorhandensein von kompletten A oder B Antikörpern bei einer Frau der Blutgruppe O praktisch einen Normalbefund dar.

Die Entstehung dieser "natürlichen Antikörper" oder "regulären Isoantikörper" des ABO Systems führt man auf Darmbakterien zurück, bei denen man A und B Antigen nachweisen konnte SPRINGER(67). Außerdem kann es durch Schutzimpfungen (Tetanus, Diphtherie) zur ungewollten parenteralen Sensibilisierung kommen.

Um diese natürlichen Antikörper, die ohne nachweisbare parenterale Sensibilisierung entstehen, von jenen zu unterscheiden, die erst nach parenteraler Antigenzufuhr auftreten, wurden verschiedene Testmethoden entwickelt. Diese Methoden machen sich die unterschiedlichen Eigenschaften der Antikörper in Bezug auf optimale Reaktionstemperatur, optimales Milieu, Neutralisierbarkeit durch Blutgruppensubstanzen, Hitzelabilität usw. zunutze.

Beim Nachweis von inkompletten Antikörpern im ABO System ist erst eine Titerdifferenz von drei und mehr Stufen zwischen Agglutinations- und Konglutinationstiter als positiver Nachweis anzusehen, da auch komplette Antikörper im Albuminmilieu etwas kräftiger reagieren können. Nach WITEBSKY(23) kann man die kompletten Antikörper mit wasserlöslicher Blutgruppensubstanz absorbieren oder durch Erhitzen auf 70 °C denaturieren, weil es sonst zu einer "Maskierung" der inkompletten durch die kompletten Antikörper kommen kann und die Titerdifferenz nicht mehr zustande kommt.

Man kann die Testerythrozyten auch mit Fermenten behandeln (Papain, Trypsin). Sie werden dann in isotoner Salzlösung von inkompletten Antikörpern verklumpt DAHR(68).

Auch der indirekte Coombstest wird zum Teil zur Bestimmung von Immunantikörpern des ABO Systems benutzt, allerdings reagieren auch 10 % der normalen Blutspender positiv. Die natürlichen Antikörper sind Kälteagglutinine, sie reagieren besser bei 4 ° als bei 37 °C. Bei den Immunantikörpern, die Wärmeagglutinine sind, liegen die Verhältnisse umgekehrt. Allerdings läßt sich auf diesem Unterschied auch keine sichere Unterscheidungsmöglichkeit aufbauen, weil mit steigendem Titer ein stufenloser Übergang stattfindet HUMMEL(69).

Durch den von FISCHER(70) entwickelten AB-Gammaglobulin-Neutralisationstest gelang es, inkomplette Immunantikörper im ABO System nachzuweisen, die immunchemisch inkompletten

Rh Antikörpern gleichen.

Beim AB-Gammaglobulin-Neutralisationstest (AB Gamma Test) werden die kompletten Antikörper einer Serumverdünnungsreihe durch Zugabe von AB-Blutgruppensubstanz gebunden. Danach werden mit dem indirekten Coombstest eventuell vorhandene inkomplette Antikörper nachgewiesen. Mit einem Coombsserum, in dem die Anti-Gammaglobulin-Fraktion durch Zugabe von Gammaglobulin neutralisiert wurde, wird parallel dazu ermittelt, ob es sich bei dem gefundenen Antikörper um einen Gammaglobulin-Antikörper ("immun"), oder um einen Nicht-Gammaglobulin-Antikörper ("natürlich") handelt.

Im Vergleich zum Rh System, wo eine enge Beziehung von Antikörperkonzentration bei der Mutter zur Erkrankung des Kindes besteht, liegt im ABO System ein Mißverhältnis dieser Faktoren vor. Dies wird von einigen Autoren darauf zurückgeführt, daß Antikörper durch gelöste Blutgruppensubstanzen neutralisiert werden können. Allerdings wird dieser These, nach der Ausscheider mit größerer Wahrscheinlichkeit als Nichtausscheider von einer Erythroblastose verschont bleiben würden, wie schon erwähnt, von vielen Autoren widersprochen GRUMBACH und GASSER(22).

Der Coombstest

Der Coombstest dient unter anderem dazu, an den kindlichen Erythrozyten Antikörper nachzuweisen, die zum beschleunigten Abbau der Erythrozyten führen.

Coombs ging davon aus, daß die Antikörper Globuline sind. Es gelang ihm, die mit inkompletten Antikörpern beladenen Erythrozyten mit Serum von Kaninchen, die er gegen menschliches Globulin sensibilisiert hatte (Coombsserum), zur Agglutination zu bringen.

Direkter Coombstest:

Gewaschene Erythrozyten, die mit unbekanntem Antikörpergehalt beladen sind, werden mit dem Coombsserum zusammengebracht. Bei Agglutination ist der Test positiv, d. h. die Erythrozyten enthalten Antikörper.

Indirekter Coombstest:

I. Phase: Serum mit unbekanntem Antikörpergehalt wird mit bekannten Rh Testerythrozyten versetzt. Diese Testerythrozyten können jetzt mit eventuell vorhandenen Antikörpern aufgeladen werden.

II. Phase: Zusatz von Coombsserum. Bei Agglutination ist der Test positiv, d. h. im untersuchten Serum waren gegen die Testerythrozyten gerichtete Antikörper vorhanden.

Der direkte Coombstest ermöglicht leicht den Nachweis der an die kindlichen Erythrozyten gebundenen Rh Antikörper.

Im ABO System ist die Situation wieder schwieriger, hier wird ein positiver direkter Coombstest nur bei weniger als 10 % der erkrankten Kinder gesehen.

Als Grund dafür wird folgendes angenommen:

Bei allen jungen Säuglingen findet man Erythrozyten mit starker (reife Erythrozyten), neben solchen mit schwacher Rezeptoreneigenschaft (unreife Erythrozyten). Die Antikörper werden bevorzugt an die Erythrozyten mit starker Rezeptoreneigenschaft gebunden, die dadurch schneller zerfallen, was zu einem relativen Überwiegen der in geringerem Maße mit Antikörpern beladenen Erythrozyten führt. Dies bewirkt einen negativen Ausfall des direkten Coombstestes FISCHER(26).

Mit diesem Mechanismus der Bindung der Antikörper an Erythrozyten mit starker Rezeptoreneigenschaft, die dann zugrunde gehen, was zu einem Überwiegen der Erythrozyten mit schwacher Rezeptoreneigenschaft führt, deren Lebensdauer relativ länger ist, sowie dem Vorhandensein extraerythrozytärer antikörperneutralisierender Blutgruppensubstanzen, wird der im allgemeinen meist relativ leichtere Verlauf, des durch Unverträglichkeit im ABO System begründeten Morbus haemolyticus neonatorum, erklärt.

FISCHER(26) entwickelte 1961 den Coagglutinations-Coombs-Test, eine Modifikation des Coombstestes. Dabei lassen sich, durch Vermeidung des starken Waschens der Erythrozyten, auch an den Erythrozyten mit schwachen Rezeptoren, Antikörper nachweisen. Mit diesem Test können fast regelmäßig Antikörper an den

kindlichen Erythrozyten nachgewiesen werden, wenn der AB Gamma Test bei der Mutter positiv war.

Beide Tests sind allerdings für die routinemäßige Anwendung etwas aufwendig.

Die Bedeutung der Voruntersuchung auf Antikörper und damit die rechtzeitige Diagnose, vor Auftreten eines stärkeren Ikterus, liegt bei den Untersuchungen auf Rh Antikörper in der Notwendigkeit der Klinikeinweisung und einer schnellen, unter Umständen sofortigen Behandlung, bei der Untersuchung auf Antikörper des ABO Systems dagegen, kommt es mehr darauf an, daß die Frauen in einer Klinik entbunden werden, wo durch laufende Blutbildkontrollen der Zustand des Kindes genau überwacht werden kann und somit der richtige Zeitpunkt zum Austausch nicht versäumt wird.

III. Fragestellung

Es stellt sich die Frage, ob man, beim Vorliegen entsprechender pathologischer Zeichen, von Morbus haemolyticus neonatorum sprechen kann, ohne daß ein Antikörpernachweis geführt werden konnte.

Kann man annehmen, daß, da ja als Ursache für den Morbus haemolyticus neonatorum eine Antigen-Antikörper-Reaktion gilt, bei entsprechender Blutgruppenkonstellation Antikörper vorhanden sind, die mit den bisher üblichen Nachweismethoden nicht erfaßt werden?

Hier sollte geprüft werden, inwieweit es sich bei den Kindern, die durch einen über der Norm liegenden Icterus neonatorum aufgefallen waren, um Kinder aus unverträglichen Mutter-Kind-Blutgruppenkonstellationen handelte, bei denen der direkte Coombs-test negativ war und deren Mütter keine irregulären Antikörper aufwiesen.

Der Ikterus wurde dann als verstärkt angesehen, wenn die Bilirubinwerte eindeutig über den Kurven der normalen Hyperbilirubinämie der Neugeborenen nach HSIA lagen.

IV. Methode

Es wurden die Geburtenblätter von 7652 Neugeborenen der Frauenklinik der Freien Universität, Berlin-Charlottenburg, Leitung Professor Dr. med. H. Lax, aus den Jahren 1966 bis 1968 unter diesem Gesichtspunkt geprüft und die Kinder ausgewählt, die durch einen verstärkten Ikterus und erhöhte Serumbilirubinwerte aufgefallen waren.

Die Kinder, bei denen der Coombstest positiv war, oder deren Mütter irreguläre Antikörper aufwiesen, wurden nicht erfaßt. Ebenso nicht erfaßt wurden auch die Kinder, deren Serumbilirubinwerte nicht deutlich über der Normalkurve der Hyperbilirubinämie bei Neugeborenen nach HSIA lagen.

Bei den erfaßten Kindern handelt es sich ausnahmslos um reife Neugeborene mit einem Geburtsgewicht von über 2500 g.

Von den Neugeborenen und deren Müttern wurden die Blutgruppen, sowie die Rh Faktoren ermittelt und in die vier möglichen Konstellationen eingeteilt:

1. Rh und ABO verträglich
2. Potentiell Rh unverträglich ABO verträglich
3. Rh verträglich ABO unverträglich
4. Potentiell Rh und ABO unverträglich

Dabei bedeutet potentiell Rh unverträglich, daß das Kind Rh, die Mutter aber rh ist, bei negativem direktem Coombs-test und bei Fehlen irregulärer Antikörper im mütterlichen Serum.

Die zum Vergleich herangezogenen Normalwerte stammen aus einer Statistik von HOFFBAUER(71) über 10723 Geburten aus der Frauenklinik in Berlin-Friedrichshain.

Daß diese Zahlen auch für das hier verwendete Geburtenmaterial maßgebend sind, läßt sich durch einen Vergleich der Blutgruppen- und Rh Faktorenverteilung in der Frauenklinik

Berlin-Friedrichshain HOFFBAUER(71) und in der Frauenklinik der Freien Universität, Berlin-Charlottenburg, aus den Jahren 1963 bis 1965 STRUCK(72) belegen:

	Frauenklinik Berlin-Friedrichshain	Universitäts-Frauenklinik Berlin-Charlottenburg
Fälle	10723	7284
Gruppe O	36,93 %	37,37 %
Gruppe A	41,84 %	41,93 %
Gruppe B	15,21 %	14,53 %
Gruppe AB	6,02 %	5,80 %
Gruppe rh	18,84 %	19,57 %

Die Häufigkeit des verstärkten Icterus neonatorum, ohne nachgewiesene Antikörper im mütterlichen Serum und mit negativem direktem Coombstest, ist bestimmt worden.

Die Ikterus Fälle mit unverträglichen Blutgruppenkonstellationen wurden in Beziehung zur Gesamtgeburtenszahl, sowie in Beziehung zur Gesamtzahl der Fälle mit verstärktem Ikterus ohne Nachweis von irregulären Antikörpern und negativem direktem Coombstest, gesetzt.

Die jeweiligen Prozentzahlen wurden errechnet und mit den Zahlen der genannten Statistik verglichen.

Die Signifikanz der Unterschiede wurde mit dem Vier-Felder-Test geprüft, d. h. es wurden die Werte für χ^2 errechnet.

Nach der Formel:

$$\chi^2 = \frac{(a \cdot d - b \cdot c)^2 \cdot N}{(a + b) \cdot (a + c) \cdot (c + d) \cdot (b + d)}$$

Dabei bedeuten:

	verträglich	pot. unverträgl.	
Alle Fälle	a	b	a + b
Ikterus Fälle	c	d	c + d
	a + c	b + d	N = a+b+c+d

Zu dem berechneten Wert χ^2_b wird der Tafelwert von χ^2 für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 1\%$ und den Freiheitsgrad $f = 1$ aufgesucht: $\chi^2_T = 6,635$.

Signifikanz der Unterschiede besteht, wenn $\chi^2_b > \chi^2_T$, also wenn der errechnete Wert für χ^2 größer als 6,635 ist.

Die Fälle von verstärktem Ikterus neonatorum wurden, nach Gruppen gegliedert, in Koordinatensystemen aufgetragen.

Dabei ist jeweils auf der Ordinate der Bilirubinwert in mg % und auf der Abszisse die Zeit in Tagen angegeben.

Es wurde für jedes Kind der höchste erreichte Bilirubinwert, in Abhängigkeit von der Zeit des Auftretens, aufgetragen.

Die Fälle, in denen eine Blutaustauschtransfusion durchgeführt worden war, sind besonders gekennzeichnet. Abb.: 3 - 7

Die unverträglichen Blutgruppenkonstellationen Mutter-Kind im ABO System wurden nach der Häufigkeit des Auftretens innerhalb der 200 Ikterus Fälle geordnet.

V. Ergebnisse

Die Gesamtzahl der erfaßten Geburten im bearbeiteten Zeitraum von drei Jahren betrug: 7652.

Davon trat in 200 Fällen ein verstärkter Icterus neonatorum auf, d. h. die Bilirubinwerte dieser Kinder lagen deutlich über den Werten der Normalkurven für die Grenzwerte der physiologischen Hyperbilirubinämie nach HSIA.

In allen 200 Fällen war der direkte Coombstest negativ und im Serum der Mütter ließen sich keine irregulären Antikörper nachweisen.

Bei den 200 Fällen mit verstärktem Ikterus handelt es sich, bezogen auf die Gesamtgeburtenszahl, abzüglich Rh Fälle mit Antikörpernachweis und positivem direkten Coombstest

um 2,65 %.

In 14 dieser Fälle wurde eine Blutaustauschtransfusion vorgenommen.

Eine unverträgliche Blutgruppenkonstellation
im ABO System wiesen auf:

75 Fälle das entspricht 37,50 % der erfaßten
Ikterus Fälle oder 0,98 % der Gesamt-
geburtenszahl.

Eine potentiell unverträgliche Konstellation
im Rh System wiesen auf:

32 Fälle das entspricht 16,00 % der erfaßten
Ikterus Fälle oder 0,41 % der Gesamt-
geburtenszahl.

Im Vergleich dazu stehen aus der Statistik von HOFFBAUER(71), die hier als Normalwert zugrundegelegt worden ist, für die

normale Blutgruppenverteilung die Werte 24,427 % im ABO System und 11,996 % im Rh System.

Bei der Zuordnung zu den vier möglichen Konstellationen ergibt sich folgendes Bild:

	Zahl der Fälle	%	Normalwert %
1. Rh und ABO verträglich	105	52,5	66,621
2. potentiell Rh unverträglich ABO verträglich	20	10,0	8,951
3. Rh verträglich ABO unverträglich	63	31,5	21,383
4. potentiell Rh und ABO unverträglich	12	6,0	3,045
Unverträgliche Konstellationen im ABO System insgesamt	75	37,50	24,427
Unverträgliche Konstellationen im Rh System insgesamt	32	16,00	11,996

Nach der Verteilung der Blutgruppen auf die Gesamtbevölkerung, kommen potentiell unverträgliche Rh Konstellationen in 11,996 % vor. Man kann also bei 7652 Geburten mit insgesamt 918 potentiell Rh unverträglichen Schwangerschaften rechnen. Die 32 Fälle von verstärktem Ikterus ohne nachgewiesene Antikörper im Rh System entsprechen 3,485 % davon.

Im ABO System kann man bei 7652 Geburten mit 24,427 %, also mit insgesamt 1869 unverträglichen Schwangerschaften rechnen.

Die 75 Fälle von verstärktem Ikterus, ohne nachgewiesene Antikörper im ABO System entsprechen 4,012 % davon.

Bei der Aufgliederung der 75 Fälle von verstärktem Ikterus mit Unverträglichkeit im ABO System nach den Mutter-Kind-Blutgruppenkonstellationen, zeigt es sich, daß die Konstellation Mutter Blutgruppe O, Kind Blutgruppe A oder B, mit 78,67 % am häufigsten ist.

	Mutter	Kind	Fälle	% bezogen auf die Gesamtzahl der ABO unvertr. Ikterusfälle
Blutgruppe	O	A od. B	59	78,67 % ⁺)
		A	50	66,67 %
		B	9	12,00 %
Blutgruppe	A	B od. AB	8	10,67 %
Blutgruppe	B	A od. AB	8	10,67 %

⁺) Nach der Statistik von HOFFBAUER tritt die Blutgruppenkonstellation: Mutter O, Kind A normalerweise in 10,97 % auf.

Bei den aufgetragenen Bilirubinwerten fällt auf, daß eine deutlich steigende Gerade entsteht, wenn man aus den aufgetragenen Maxima der Bilirubinwerte Mittelwerte für jeden Tag bildet und diese verbindet. D. h., bei den erfaßten Fällen von verstärktem Ikterus ist die Bilirubinämie um so höher, je später das Maximum auftritt. Abb.: 3

Beim Vergleich der Prozentzahlen zeigt sich, daß im ABO System mit 37,50 % eine deutliche Erhöhung gegenüber dem Normalwert von 24,27 % vorliegt. Im Rh System ist mit 16,00 % zu 11,996 % ebenfalls eine Erhöhung sichtbar.

Das heißt, bei den Kindern mit verstärktem Ikterus, ohne nachgewiesene Antikörper, und mit negativem direktem Coombstest, ist eine Häufung der potentiell Rh und ABO unverträglichen Blutgruppenkonstellationen zu verzeichnen.

Bei der Prüfung der Signifikanz mit dem Vier-Felder-Test ergeben sich folgende Werte für χ^2 :

ABO System	14,36
Rh System	2,98

somit ergibt sich für das ABO System eine deutlich signifikante Erhöhung, während die Erhöhung im Rh System statistisch nicht signifikant ist.

A Normalverteilung der Blutgruppen				B Blutgruppenverteilung der 200 Fälle von verstärktem Ikterus bei neg. dir. Coombs-test, ohne nachgewiesene Antikörper				
A 1		A 2	A 3	B 3	B 2	B 4	B 5	B 1
Gesamtzahl der Geburten (Univ. Frauenklin. Bln.Chlbg.) 1965 - 1968	Blutgruppenkonstellationen Mutter - Kind	Zahl der Fälle (er-rechnet)	Normalverteilung in % +)	% bezogen auf die 200 Fälle von verstärktem Ikterus	Zahl der Fälle	% bezogen auf die entsprechenden Zahlen der Normalverteilung. Spalte A2	% bezogen auf die Gesamtgeburtenzahl Spalte A1	Gesamtzahl der Fälle von verst. Ikterus
7652	Rh und ABO verträglich	5075	66,62	52,50	105	2,06	1,37	200
	Potentiell Rh unverträglich ABO verträglich	682	8,95	10,00	20	2,91	0,26	
	Rh verträglich ABO unverträgl.	1664	21,38	31,50	63	3,74	0,82	
	Potentiell Rh und ABO unverträglich	231	3,05	6,00	12	5,15	0,16	
	ABO unverträgl. gesamt	1869	24,43	37,50	75	4,012	0,98	
	Potentiell Rh unverträglich gesamt	918	11,99	16,00	32	3,485	0,41	

+) Die Prozentzahlen stammen aus der Statistik von HOFFBAUER(71). Sie wurden zur Errechnung der absoluten Zahlen in Spalte A 2 zugrunde gelegt.

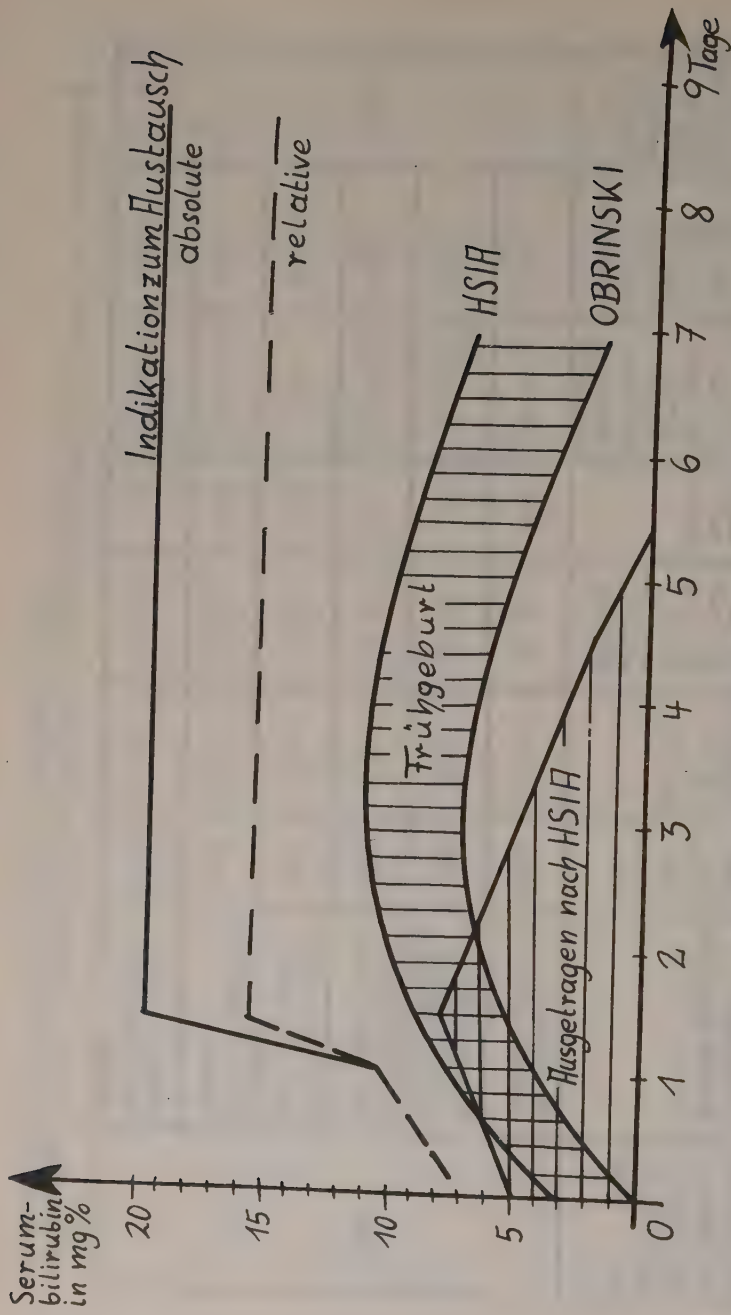


Abb.: 1 Kurven für den Verlauf der normalen Hyperbilirubinämie bei Frühgeborenen und bei ausgetragenen Kindern, sowie absolute und relative Indikation zur Bluttransfusion HSIA

Bilirubin-
spiegel in mg%

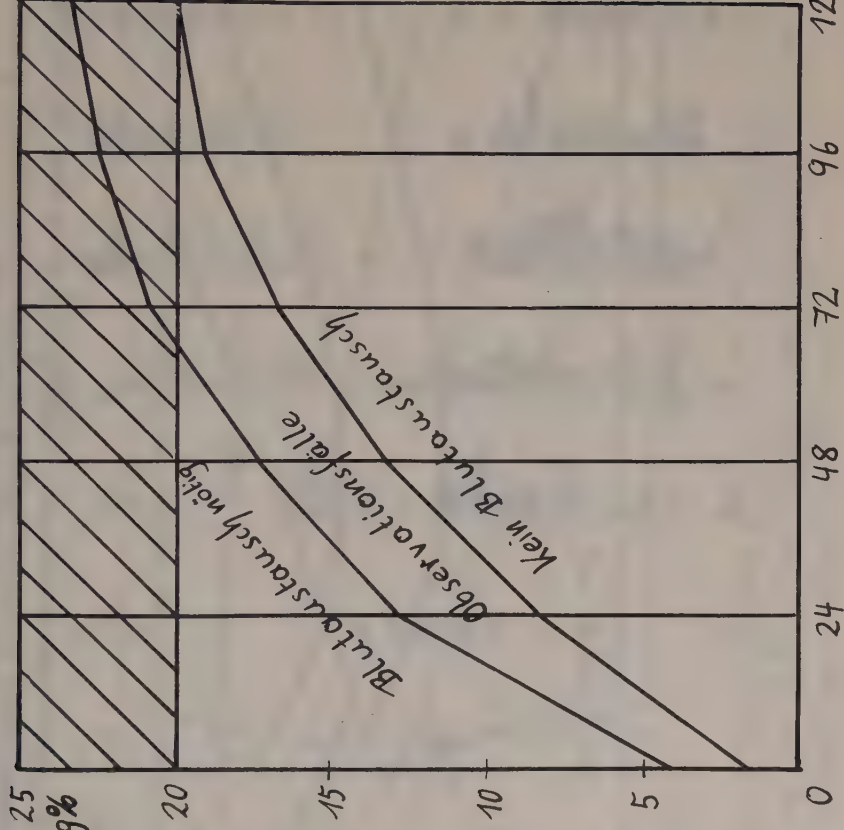


Abb.: 2

Die Indikation
zur Blutausstausch-
transfusion
in Abhängigkeit
von Bilirubin-
spiegel und
Lebensalter
(nach Poláček)

120 Kindesalter in Stunden

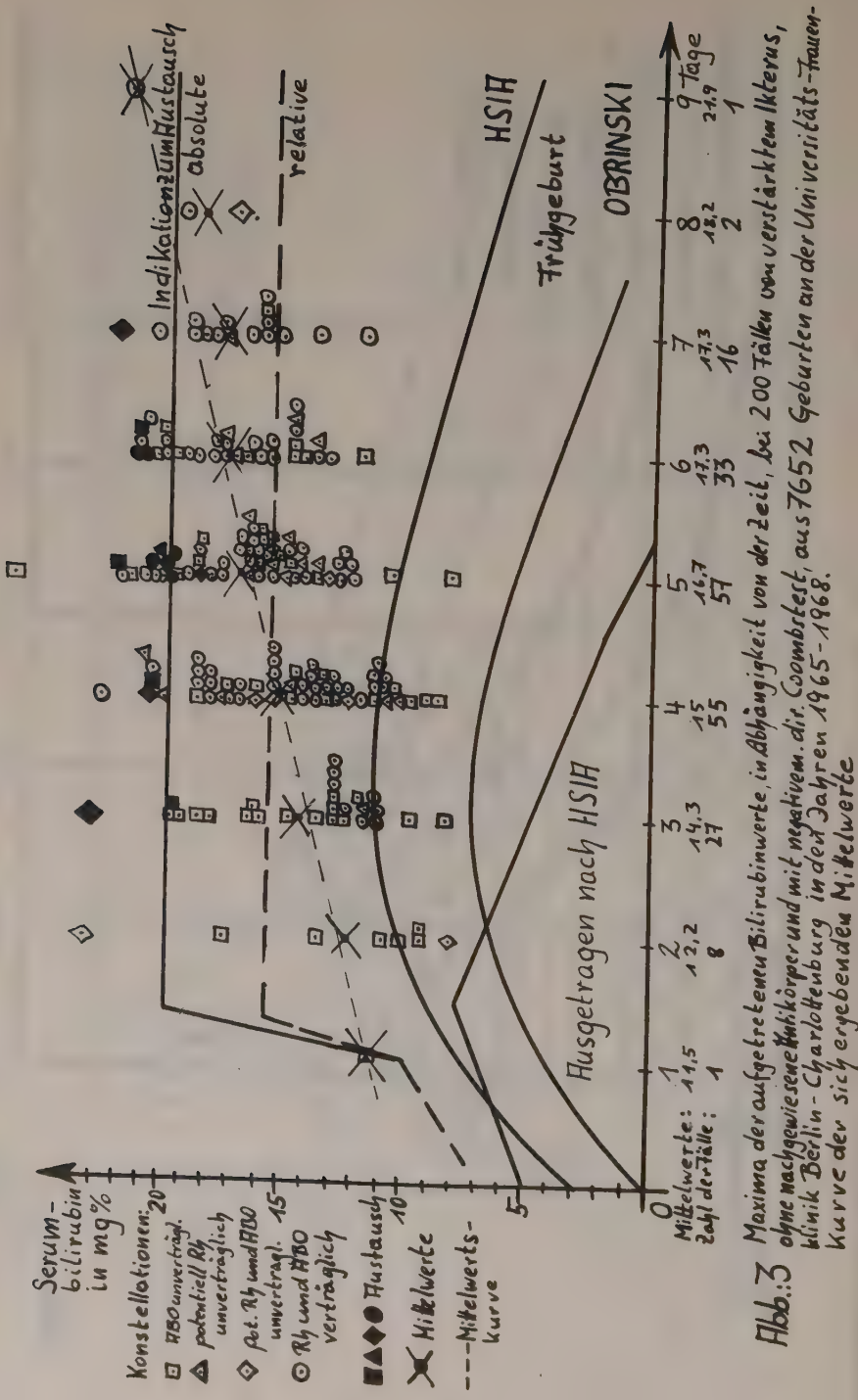


Abb. 3

Maxima der aufgetretenen Bilirubinwerte, in Abhängigkeit von der Zeit, bei 200 Fällen von verstärktem Ikterus, ohne nachgewiesene Mikroker und mit negativem. dir. Coombs test, aus 7652 Geburten an der Universitäts-Frauen- klinik Berlin - Charlottenburg in den Jahren 1965-1968. Kurve der sich ergebenden Mittelwerte

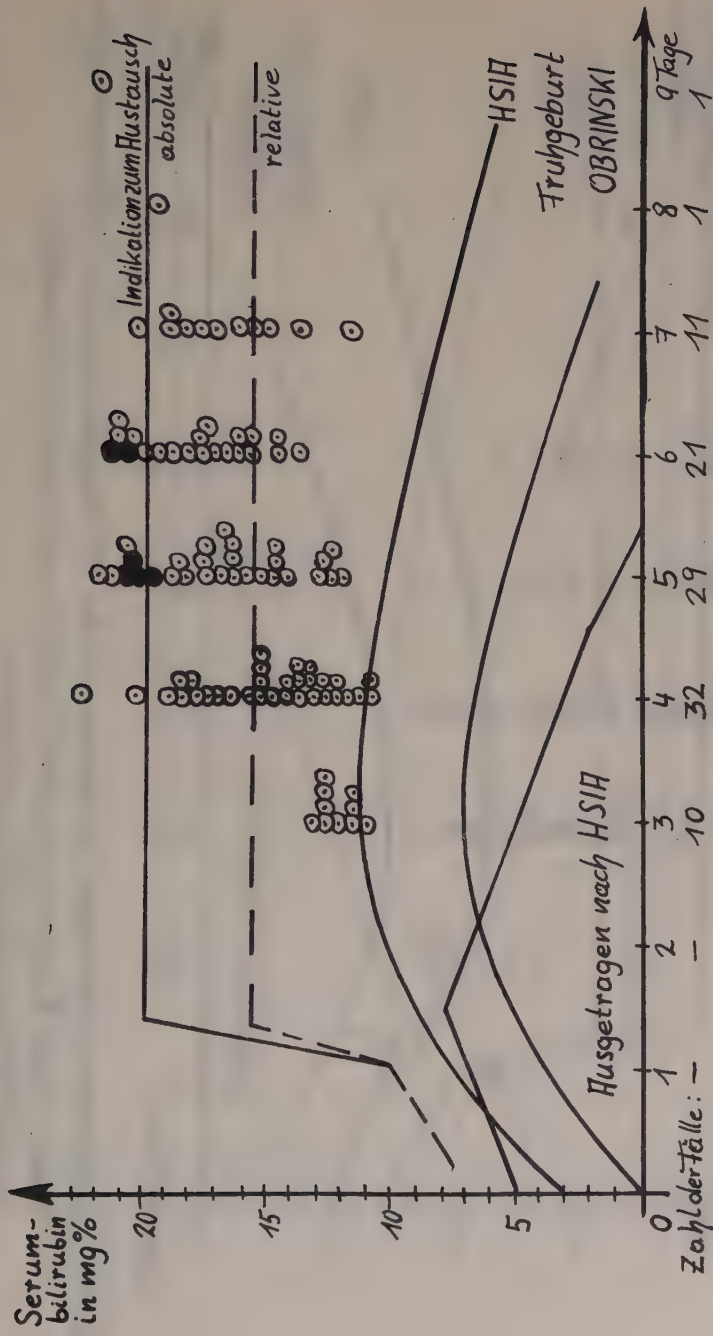


Abb.: 4 Maxima der aufgetretenen Bilirubinwerte der 105 Neugeborenen mit Rh und HbO verträglichen Mutter-Kind Blutgruppenkonstellationen, aus der Gesamtheit der 200 Fälle von verstärktem Ikterus

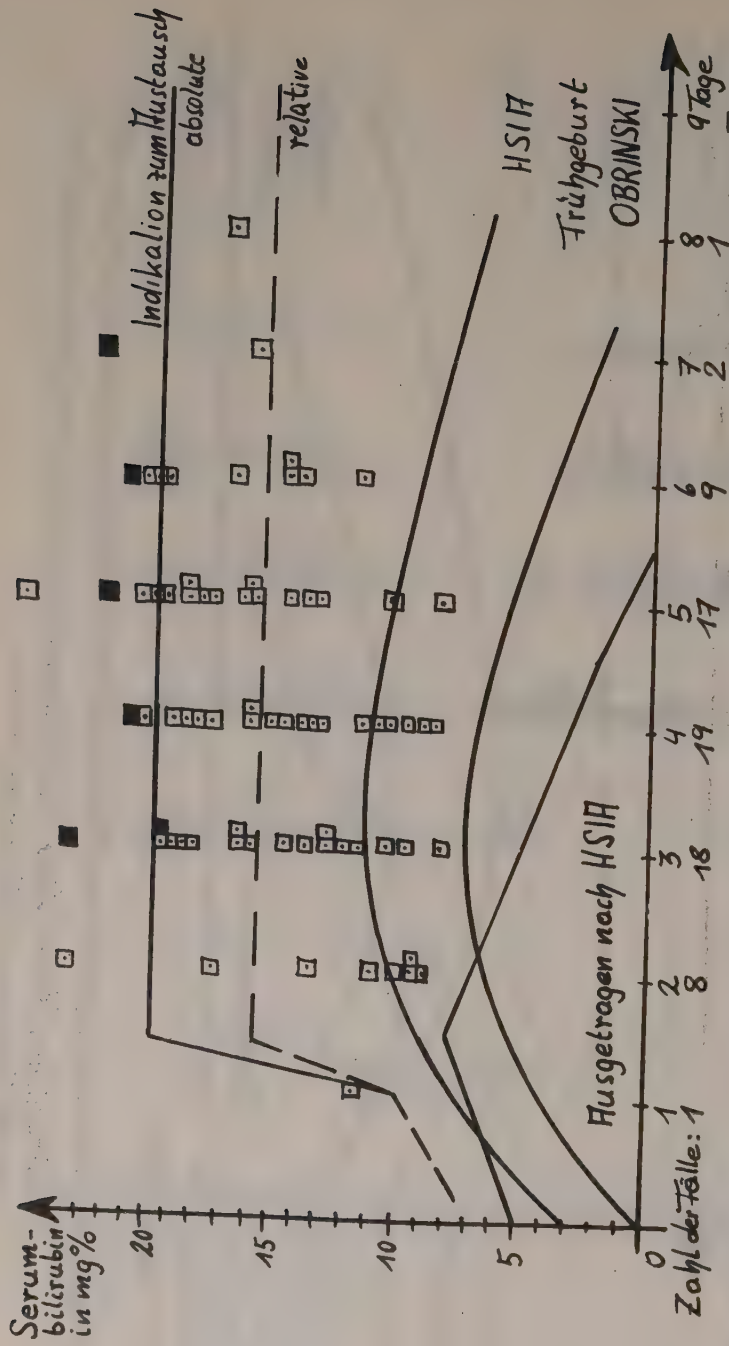


Abb.: 5 Maxima der aufgetretenen Bilirubinwerte der 75 Neugeborenen mit HBO unverträglichem Mutter-Kind Blutgruppenkonstellationen, aus der Gesamtheit der 200 Fälle von verstärktem Ikterus

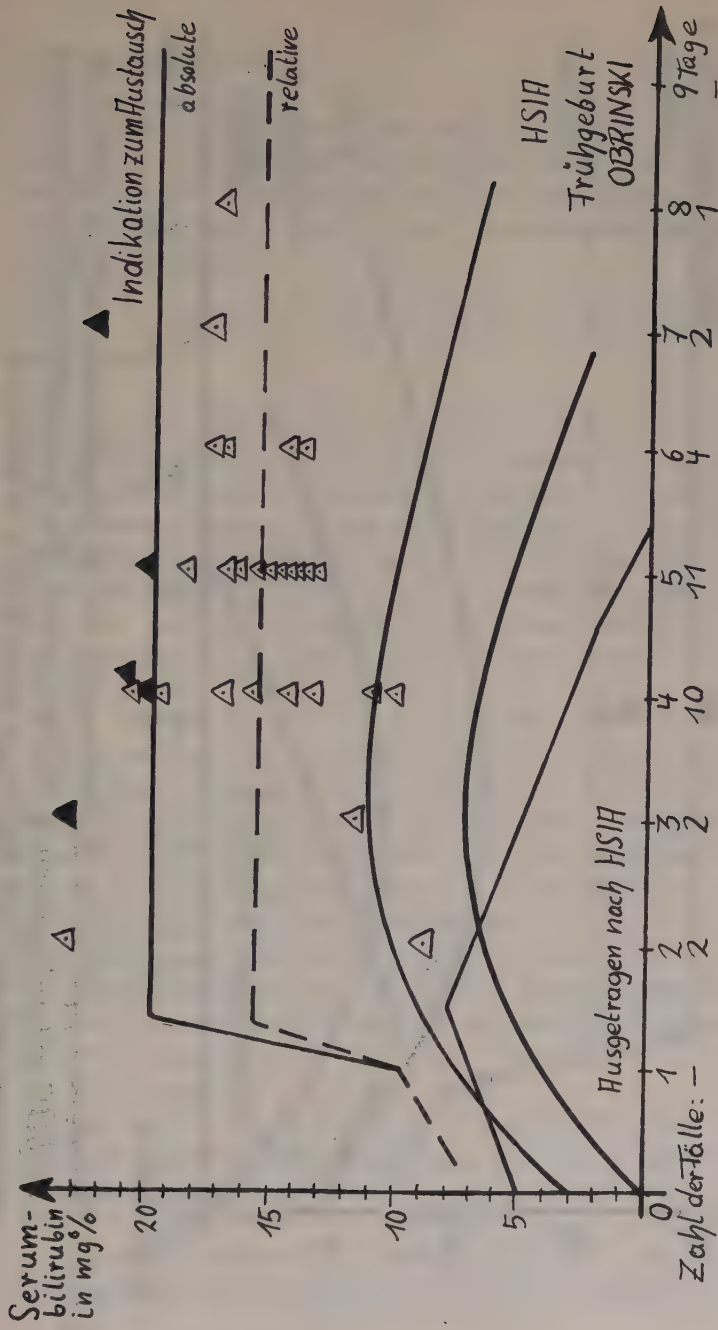


Abb.: 6 Maximo der aufgetretenen Bilirubinwerte der 32 Neugeborenen mit potentiell Rh unverträglichen Mutter-Kind Blutgruppenkonstellationen, aus der Gesamtheit der 200 Fälle von verstärktem Ikterus

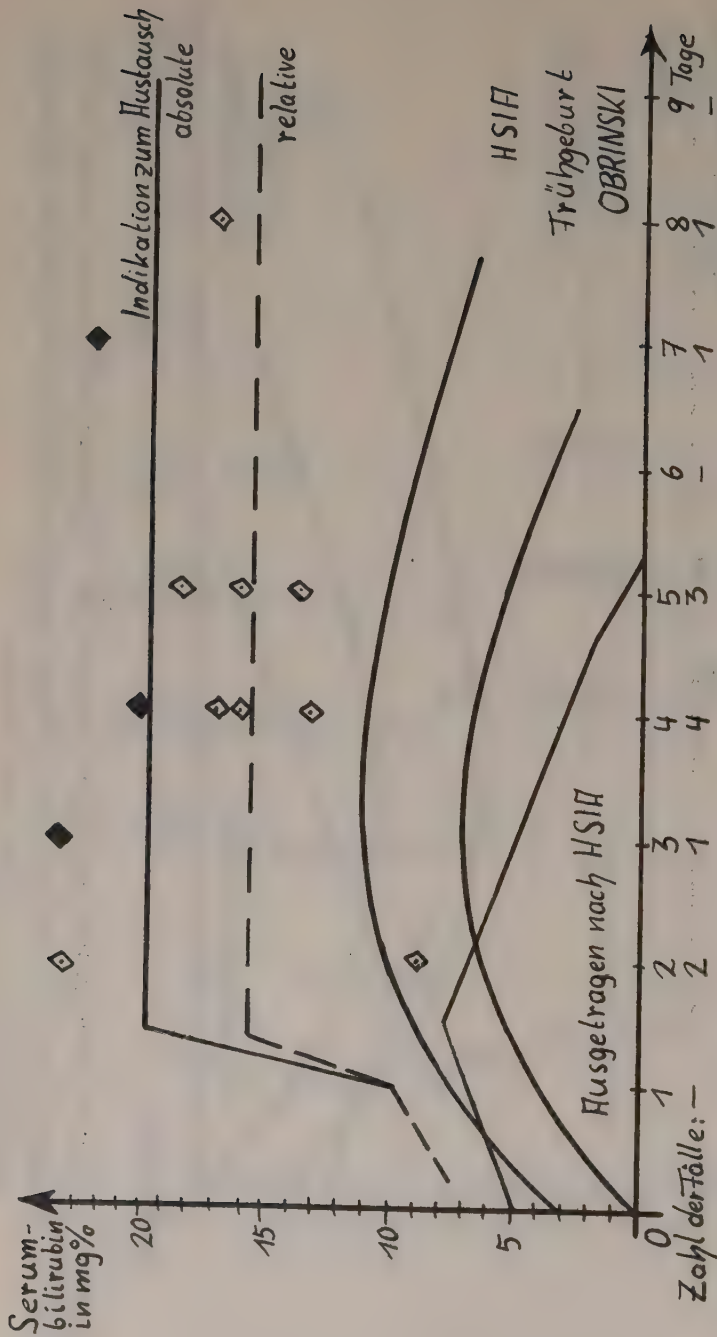


Abb.: 7 Maxima der aufgetretenen Bilirubinwerte der 12 Neugeborenen mit potentiell Rh und HbO unverträglichen Mutter-Kind Blutgruppenkonstellationen aus der Gesamtheit der 200 Fälle von verstärktem Ikterus.

VI. Zusammenfassung

Nach einem kurzen historischen Rückblick auf die Erforschung des Krankheitsbildes und seiner Pathogenese, wird auf die Pathologie, Pathogenese, Klinik, Differentialdiagnose und Therapie des Morbus haemolyticus neonatorum und Icterus neonatorum eingegangen.

Bei der Diagnose werden verschiedene Test- und Nachweismethoden besprochen.

Es wird die Frage gestellt, ob bei den Fällen von verstärktem Icterus neonatorum, bei denen der Coombstest negativ war und wo im mütterlichen Serum keine irregulären Antikörper nachgewiesen werden konnten, eine potentiell Rh unverträgliche bzw. ABO unverträgliche Blutgruppenkonstellation in signifikant höherer Zahl vorliegt, als es der Normalverteilung nach zu erwarten wäre und wenn ja, ob man daraus bei diesen Fällen auf Antikörper schließen kann, die mit den üblichen Methoden nicht erfaßt werden.

7652 Geburtenblätter wurden erfaßt, daraus wurden 200 Fälle von verstärktem Ikterus, ohne irreguläre Antikörper im mütterlichen Serum und mit negativem direktem Coombstest, isoliert, in Bezug auf die Mutter-Kind-Blutgruppenkonstellationen geordnet, mit der Normalverteilung verglichen und die statistische Signifikanz nach dem Vier-Felder-Test geprüft.

Als Fälle von verstärktem Icterus neonatorum wurden die Kinder bezeichnet, deren Serumbilirubinwerte deutlich über den Normalkurven für den Ablauf der physiologischen Hyperbilirubinämie nach HSIA lagen.

Es ergab sich eine Häufigkeit des verstärkten Icterus neonatorum, ohne nachgewiesene Antikörper, von 2,65 % bezogen auf die Gesamtgeburtenszahl.

Am häufigsten trat bei den Ikterus Fällen die Blutgruppenkonstellation Mutter Gruppe O, Kind Gruppe A auf und zwar in

66,67 % aller Ikterus Fälle.

Die Maxima der aufgetretenen Serumbilirubinwerte wurden in die Kurven für den Verlauf der physiologischen Hyperbilirubinämie nach HSIA(5), in Abhängigkeit von der Zeit, eingetragen.

Bei Bildung der Mittelwerte aus den Maxima, für die einzelnen Tage, ergibt sich eine deutlich steigende Tendenz, mit zunehmender Zeit. Die Bilirubinämie ist also um so höher, je später das Maximum erreicht wird.

Die Fälle von verstärktem Ikterus wurden nach den möglichen Mutter-Kind-Blutgruppenkonstellationen in Gruppen eingeteilt und diese in Beziehung zu den der Normalverteilung nach zu erwartenden Zahlen gesetzt.

Als Normalwert für die Blutgruppenverteilung wurde eine Statistik von HOFFBAUER(71) aus der Frauenklinik Berlin-Friedrichshain über 10723 Fälle zugrunde gelegt.

Bei der Auswertung der Ergebnisse zeigte es sich, daß bei den Fällen von verstärktem Ikterus, ohne nachgewiesene Antikörper, eine potentielle Rh Unverträglichkeit in 16,00 % vorlag. Im Vergleich dazu 11,996 % als Normalwert.

Beim ABO System betrug der Wert 37,50 % im Gegensatz zum Normalwert von 24,427 %.

In beiden Fällen ergab sich also eine deutliche Erhöhung gegenüber den Normalwerten, die sich allerdings nur beim ABO System als statistisch signifikant erwies.

VII.Literaturnachweise

- Ballantyne, J. W. (7) The Deseases and Deformities of the Foetus. Edinburgh (1892)
- Ballowitz, L. (55) Die fetalen Erythroblastosen und der Rhesusfaktor. Erg. Inn. Med. u. Kinderhk. 3, 538-651 (1952)
- Ballowitz, L. (64) Acta haemat. Suppl. Fasc. 9 (1959)
- Berghöfer, F. (61) Medizinische 7, 230 (1954)
- Bevis, D. C. A. (56) J. Obstetr. Gynec. 60, 244 (1953)
- Bickenbach, W. (27) Arch. Gynäk. 177, 559 (1950)
und F. Kivel
- Bowman, J. (59) Zitn. Lucey (60). Pers. Mitteilung
- Brown, R. W. (34) Hyperbilirubinaemia and Kernikterus in Glucose-6-Phosphate-Dehydrogenase-deficient infants in Singapore Pediatrics 44 (1969)
- La Cauza, C. (66) Osservazioni cliniche sull'azione della coramina negli itteri neonatali. Minerva pediat. (Torino) 17, 1966-1967. (1965)
- Cremer, R. J. (46) Influence of light on the hyperbiliaemia of infants Lancet, 1, 1094 (1958). Zit. n. Lucey
- Colin, J. (52) Annr. Pédiat. 45, 543-549 (1969)
und R. Narbouton
- Coombs, R. R. A. (25) Lancet 15 (1945). Zit. n.
und A. E. Mourant, Fischer (26)
R. R. Race
- Dahr, P. (68) Technik der Blutgruppen- und Blutfaktorbestimmung. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1952)
- Diamond, L. K. (12) Pediatr. 1, 269 (1932)
und Blackfan, Baty
- Diamond, L. K. (39) Erythroblastosis foetalis. Proc. roy. Soc. Med. 40, 546 (1947)
- Drewe-Smythe (58) Zit. n. Hoffbauer (57)
- Dutton (31) Vest, M. Bilirubinstoffwechsel beim Feten und Neugeborenen. Zit. n.
- Ertel (65) Pediatrics 44, 43-48 (1969)
- Fischer, K. (26) Morbus haemolyticus neonatorum im ABO System. Hambg. Hab. Schr. Med. 21. 12. 1960. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1961)
- Fischer, K. (70) Mschr. Kinderhk. 107, 117-119 (1959)

- Gierke v., E. (11) Verh. Dtsch. Path. Ges. 322 (1921)
- Giunta, F. und J. Rath(53) Effect of enviromental illumination in prevention of hyperbilirubinemia of prematurity. Pediatrics 44, 162-167 (1969)
- Giunta, F. (54) A 1-year Experience with Phototherapy for Jaundice of Prematurity. Pedriatrics 47/1, 123-125 (1971)
- Gross, H. P. (42) Über die Wirkung einer Albuminvorbehandlung bei Austauschtransfusionen mit größeren Blutmengen. Z. Kinderhk. 101, 270-277 (1967)
- Grumbach, A. u. (22) ABO Inkompatibilitäten und Morbus C. Gasser haemolyticus neonatorum. Helvet. pediatri. acta 3, 447-474 (1948)
- Guillemeau (6) Zit. n. Schwenzer, A. W., Erythroblastose im Lichte der neuen Rh Forschung. Med. Praxis 38, Steinkopff Verlag Darmstadt (1953)
- Halbrecht, I. P. (19) Role of hemagglutinins anti- A and anti- B in pathogenesis of jaundice of the newborn (Icterus neonatorum praecox) Amer. J. Dis. Child. 68, 248-249 (1944)
- Heller, R. (48) Wirkung von Blaulicht auf junge und L. Ballowitz, Gunn-Ratten. Mschr. Kinderhk. 117, J. Natzscha 437-441 (1969)
- Hörmann, G. (28) 27. Tgg. d. Dtsch. Ges. Gynäk. Karlsruhe (1949)
- Hoffbauer, H. (57) Die Bedeutung von Fruchtwasseruntersuchungen für Diagnose und Therapie des Morbus haemolyticus neonatorum. Zbl. Gynäk. 78, 1707-1712 (1956)
- Hoffbauer, H. (71) Über die Bedeutung unbekannter hämolyisierender und nichthämolyisierender Faktoren für die Blutgruppenverträgliche Schwangerschaft Med. Hab. Schr. v. 4. Aug. 1965 Freie Universität Berlin
- Hsia, D. Y. (5) Kurve aus Fanconi, G. und A. Wallgren Pädiatrie. Schwabe & Co. Verlag Basel (1967)
- Hummel, K. (69) Zschr. Immunit. forsch. 115 478-491 (1958)
- Jonxis, J. H. P. (35) Erkrankungen des Neugeborenen in Fanconi, G. Pädiatrie Schwabe & Co. Verlag Basel (1967)
- Landsteiner, K. (13) Zit. n. Dahr, P. (68)
- Landsteiner, K. (14) On individual differences in human blood. Amer. J. of exper. Med. und P. Levine 47, 757 (1928)

- Landsteiner, K. (16) An agglutinable factor in human blood recognizable by immune sera for rhesus blood. Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 43, 223 (1940)
- Levine, P. (15) An unusual case of intra-group agglutination. J. Amer. med. Assoc. 113, 126 (1939)
und Stetson
- Lucey, J. F. (47) Prevention of Hyperbilirubinemia of prematurity by Phototherapy. Pediatrics 41, 1047-1054 (1968)
und M. Ferreiro
- Lucey, J. F. (49) Nursery Illumination as a factor in neonatal Hyperbilirubinemia. Pediatrics 44, 155-157 (1969)
- Lucey, J. F. (60) Diagnosis and Treatment: current indications and results of fetal Transfusions. Pediatrics 41, 139-142 (1968)
- Lüders, D. (36) Die Bedeutung des ¹²⁵J-Bengalrottestes für die Differentialdiagnose des Ikterus mit Verschlusssymptomatik. Z. Kinderchirurgie 7, 276-285 (1969)
- Martius, G. (1) Pathogenese des Morbus haemolyticus neonatorum. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1956). München Hab. Schr. med. 23. 9. 1955
- Martius, G. (62) Dtsch. Med. Wschr. 80, 362 (1955)
- Martius, G. (63) Dtsch. Med. Wschr. 80, 1134 (1955)
und F. Prediger
- Moreschi, C. (24) Zbl. Bakt., 1. Abt. Orig. 46, 49
- Nauck, E. G. (38) Tropenkrankheiten. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1967)
- Obes-Polleri, J. (51) La fototerapia en las hiperbilirubinemiae neonatales. Arch. Pediat. Uruguay 38, 77 (1967). Zit. n. Lucey (47)
- Ostrow, J. E. (50) Photooxydative derivatives of ¹⁴C Bilirubin and their excretion by the Gunn rat bilirubin metabolism. in "Bilirubin Metabolism" London Blackwell Scientific S. 117 (1967) Zit. n. Lucey (47)
- Parsons (3) Haem. dis. of the newborn. Lancet 1, 815, 847 (1947) Zit. n. Ballowitz (40)
- Poláček (37) Zit. n. Dost, H. Pädiatrische Aspekte beim Morbus haemolyticus neonatorum
- Potter, E. L. (30) Amer. J. Obstetr. 55, 959 (1948)

- Rautmann, H. (10) Über Blutbildung bei allgemeiner Wassersucht. Zieglers Beitr. path. Anat. 54, 332 (1912)
- Race, R. R. (18) Die Blutgruppen des Menschen. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1948)
- Schellong, G. (45) Morbus haemolyticus neonatorum durch kombinierte Unverträglichkeit im ABO und Rh System. Mschr. Kinderhk. 107, 117-119 (1959)
- Schiff, F. (21) Immunit.forsch. 77, 129 (1932)
- Schmid und Buckingham, (32) Zit. n. Vest, M. Bilirubinstoffwechsel beim Feten und Neugeborenen
Mendilla
- Schmorl, Ch. (9) Verh. Dtsche. Patholog. Gesellschaft 109 (1904)
- Schridd, H. (8) Münchner Med. Wschr. 57, 397 (1910)
- Springer, G. F. (67) 6. Congress of The Int. Society of Blood Transfusion Boston (1956)
- Struck (72) Dissertation med. Freie Universität Berlin (1972). Persönl. Mittlg.
- Stur, O. (41) Internationale Rundfrage über die Indikation und techn. Details der Austauschtransfusionen. Pediatr. Prax. 6, 557-562 (1967)
- Stur, O. (43) Biochemische Veränderungen bei Austauschtransfusionen mit Zitratblut unter besonderer Berücksichtigung des Säure-Basen Gleichgewichts. Zbltt. f. d. ges. Kinderhk. 102, 16 (1967)
- Wassermann, L. R. (40) Blood exchange in replacement transfusions II. Studies with erythrocytes und I. A. Raschkoff, tagged with radioactive phosphorus L. Sharney Blood 5, 938 (1950) Zit. n. Ballowitz (40)
- Wassermann, L. R. (44) Blood exchange in replacement transfusions I. Theoretical considerations und L. Sharney Blood 5, 925 (1950) Zit. n. Ballowitz (40)
- Wiener, A. S. (4) Proc. Soc. exper. Biol. and Med. 56, 173 (1944)
- Wiener, A. S. (17) Haemolytic reactions following transfusions of blood of homologous group Arch. of Path. 32, 227 (1941)
- Wiener, A. S. (20) Amer. J. Clin. Path. 16, 477 (1946)
- Wiener, A. S. (38) Erythroblastosis foetalis und Blut- und Wexler austausch. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1950)

- Witebsky, E. (23) Blood 2, 66-79 (1948)
- Wolff, J. (2) Entstehung der haemolytischen
Foetosen. Mschr. Kinderhk. 94, 325
(1944)
- Wöllner, D. (29) Zschr. Kinderhk. 81, 609-644 (1958)
und Plückerthun



VIII. Danksagung

Herrn Professor Dr. med. H. Lax,
Direktor der Universitäts Frauenklinik Berlin-Charlottenburg
danke ich für die Erlaubnis an seiner Klinik
arbeiten zu dürfen.

Herrn Professor Dr. med. H. Hoffbauer
danke ich für die Überlassung des Themas
und für die wertvolle Unterstützung bei der Arbeit.

IX. Lebenslauf

Am 26. Januar 1941 wurde ich als Sohn des Stadtinspektors Rudolf Bergner und seiner Frau Elisabeth, geb. Werner, in Leitmeritz, Sudetenland geboren.

Besuch der Grundschule in Demmin, Mecklenburg und in Berlin-Hohenschönhausen. Anschließend Besuch der Oberschule Berlin-Weißensee, mathematisch-naturwissenschaftlicher Zweig und der Johannes Kepler Oberschule Berlin-Neukölln, mathematisch-naturwissenschaftlicher Aufbauzug.

Herbst 1961 Abitur, anschließend Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin.

1968 Aufenthalt an der University of Arizona, Tucson, Arizona, USA.

Frühjahr 1969 Staatsexamen an der Freien Universität Berlin.

Nach der Approbation Tätigkeit in der Chirurgie, St. Joseph-Krankenhaus, Berlin-Tempelhof.

1972 Tropenarztkursus am Bernhard-Nocht-Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten, Hamburg.

Am 20. Januar 1941 wurde ich als Sohn des Stadtgeometers
Kurt Beyer und seiner Frau Elise, geb. Kretz, in
Berlin geboren.

Meine Eltern lebten in Berlin, Westend, und ich
wurde in der Grundschule in Berlin, Westend, in der
Hauptstadt der Deutschen Demokratischen Republik
Berlin, Ostend, aufgewachsen. Meine Eltern waren
Kurt Beyer, Ingenieur, und Elise, geb. Kretz, Hausfrau.
Ich habe zwei Geschwister, einen Bruder und eine
Schwester.

Im Herbst 1951 habe ich die Mittelschule in Berlin
Freie Universität Berlin
1952 Aufnahme an der Universität of Bonn, Bonn,
Aachen, USA.
Im Jahr 1953 habe ich die Freie Universität
Berlin.

Nach der Aufnahme habe ich in der Chemie, der Physik
und der Biologie, Berlin-Tempelhof.

Im Jahr 1957 habe ich die Freie Universität Berlin
Chemie und Physik, Berlin-Tempelhof.

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin

- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

